

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**



**O DOENTE SOB TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE ORAL  
E A INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA**

Cláudia Sofia Godinho André da Graça Oliveira

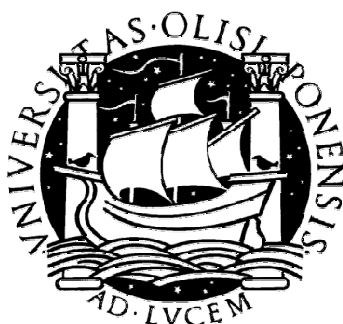
**MESTRADO EM FARMÁCIA  
(ESPECIALIDADE EM CUIDADOS FARMACÊUTICOS)**

2012



**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**



**O DOENTE SOB TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE ORAL  
E A INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA**

Cláudia Sofia Godinho André da Graça Oliveira

Tese orientada pela Professora Doutora Maria Sofia de Oliveira Martins

**Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, com vista  
à obtenção do grau de Mestre em Farmácia (Cuidados Farmacêuticos)**

**Lisboa, 2012**

## AGRADECIMENTOS

A todas as farmácias comunitárias, farmacêuticos e utentes que aceitaram participar nos estudos realizados, viabilizando a realização deste trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

À Professora Doutora Sofia de Oliveira Martins, por aceder à orientação desta tese de mestrado, por me direccionar para um projecto exequível dentro da minha área de interesse, pela introdução ao *software* SPSS que permitiu a construção das bases de dados e a análise dos resultados dos estudos, pela motivação dada ao longo do trabalho e pela análise rigorosa da dissertação.

Ao Professor Doutor José Cabrita, pelo contributo na concepção do projecto e pelas considerações que teve a amabilidade de tecer sobre o presente trabalho.

À Professora Doutora Filipa Duarte-Ramos, pela sua colaboração na realização do estudo 1.

À Professora Doutora Maria Augusta Soares, pela disponibilidade demonstrada e pela prontidão na resposta às minhas questões.

À minha colega e amiga Rute Ferreira, que se aventurou comigo neste mestrado. Ter-te ao meu lado foi um enorme estímulo, e a tua amizade e energia contagiante fizeram com que tudo parecesse mais simples...

Aos meus colegas e amigos Raquel e Nuno, pelo tempo dispensado na busca dos inúmeros artigos científicos que solicitei. Obrigada pelo vosso encorajamento constante e pela vossa amizade.

Ao meu irmão, pela sua amizade e por sempre me proporcionar bons momentos de descontração. Como prometido, o mestrado foi feito em casa própria...

Aos meus pais, por sempre me fazerem sentir uma filha muito amada, por me ensinarem a lutar pelos meus objectivos e por fazerem de mim a mulher que hoje sou. Obrigado por

estarem sempre presentes, o que é deveras imprescindível para alcançar todas as metas a que me proponho.

Ao meu marido, minha fonte de inspiração. O meu obrigada infinito pela confiança que depositaste em mim, por me valorizares e motivares, por toda a paciência e disponibilidade para a leitura atenta a cada parágrafo escrito, por todas as opiniões e correcções, pela compreensão nos momentos menos bons, por seres um exemplo de dedicação, determinação e amor à investigação científica, por existires e seres a minha vida.

# ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS.....	i
ÍNDICE GERAL.....	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
ÍNDICE DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xii

## CAPÍTULO 1

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 HEMOSTASE .....	2
1.1.1 Vasoconstrição .....	2
1.1.2 Agregação plaquetária .....	2
1.1.3 Coagulação sanguínea .....	3
1.1.4 Reguladores da coagulação .....	5
1.1.5 Sistema fibrinolítico .....	6
1.2 TROMBOEMBOLISMO VENOSO .....	6
1.2.1 Incidência .....	8
1.2.2 Recorrência.....	9
1.2.3 Complicações e mortalidade.....	10
1.2.4 Factores de risco .....	11
1.3 FÁRMACOS ANTICOAGULANTES.....	12
1.3.1 Inibidores indirectos da trombina e factor Xa.....	13
1.3.2 Inibidores directos da trombina .....	14
1.3.3 Inibidores específicos do factor Xa .....	15
1.3.4 Antagonistas da vitamina K.....	16
Mecanismo de acção .....	16
Farmacocinética .....	18
Determinantes da dose-resposta .....	18
Efeitos secundários e contra-indicações .....	24
Monitorização .....	26
Intervenção do farmacêutico comunitário na anticoagulação oral.....	30

## **CAPÍTULO 2**

### **2. ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTICOAGULANTES ORAIS EM PORTUGAL CONTINENTAL.....34**

2.1 INTRODUÇÃO .....	35
2.2 OBJECTIVOS .....	38
2.2.1 Objectivo geral .....	38
2.2.2 Objectivos específicos .....	38
2.3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	39
2.4 RESULTADOS.....	41
2.4.1 Evolução global do consumo de anticoagulantes orais.....	41
2.4.2 Evolução do consumo por Região de Saúde.....	42
2.4.3 Distribuição do consumo de anticoagulantes orais por distrito .....	44
2.5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	46
2.6 CONCLUSÕES .....	48

## **CAPÍTULO 3**

### **3. CARACTERIZAÇÃO DO DOENTE SOB TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE ORAL NA REGIÃO DE SAÚDE DE LISBOA E VALE DO TEJO.....49**

3.1 INTRODUÇÃO .....	50
3.2. OBJECTIVOS .....	52
3.2.1 Objectivo geral .....	52
3.2.2 Objectivos específicos .....	52
3.3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
3.3.1 Tipo de estudo .....	53
3.3.2 Local do estudo.....	53
3.3.3 População-alvo .....	53
3.3.4 Amostragem .....	53
3.3.5 Variáveis estudadas .....	54
3.3.6 Recolha de informação .....	55
3.3.7 Pré-teste do questionário .....	57
3.3.8 Tratamento estatístico.....	57
3.3.9 Questões éticas .....	58
3.4 RESULTADOS.....	59
3.4.1 Caracterização sócio-demográfica da amostra.....	59
3.4.2 Caracterização comportamental da amostra .....	60
3.4.3 Caracterização clínica da amostra .....	61

3.4.4 Caracterização terapêutica da amostra.....	65
3.4.5 Caracterização dos conhecimentos do doente sob a terapêutica anticoagulante oral.....	68
3.4.6. Variáveis estatisticamente associadas ao controlo do INR.....	69
3.5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	70
3.6 CONCLUSÕES .....	78

## **CAPÍTULO 4**

### **4. CARACTERIZAÇÃO DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NO DOENTE SOB TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE ORAL NO DISTRITO DE LISBOA.....80**

4.1 INTRODUÇÃO .....	81
4.2 OBJECTIVOS .....	83
4.2.1 Objectivo geral .....	83
4.2.2 Objectivos específicos .....	83
4.3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	84
4.3.1 Tipo de estudo .....	84
4.3.2 População-alvo .....	84
4.3.3 Amostragem .....	84
4.3.4 Variáveis estudadas .....	84
4.3.5 Recolha de informação .....	85
4.3.6 Pré-teste do questionário .....	87
4.3.7 Tratamento estatístico.....	88
4.3.8 Questões éticas .....	88
4.4 RESULTADOS.....	89
4.4.1 Análise do processo de recolha de dados.....	89
4.4.2 Caracterização das farmácias participantes .....	90
4.4.3 Caracterização dos farmacêuticos participantes .....	91
4.4.4 Caracterização dos equipamentos e serviços prestados na farmácia .....	93
4.4.5 Caracterização dos conhecimentos dos farmacêuticos sobre terapêutica anticoagulante oral .....	94
4.4.6 Caracterização da prática farmacêutica .....	96
4.5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	98
4.6 CONCLUSÕES .....	103

## **CAPÍTULO 5**

### **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....105**



## **CAPÍTULO 6**

<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>108</b>
-------------------------------------------	------------

## **CAPÍTULO 7**

<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>118</b>
-----------------------	------------

# ÍNDICES DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Formação do rolhão plaquetário .....	3
<b>Figura 2.</b> Cascata da coagulação. ....	4
<b>Figura 3.</b> Tromboembolismo venoso. ....	7
<b>Figura 4.</b> Incidência anual de tromboembolismo venoso (TEV), em particular de trombose venosa profunda isolada (TVP) e embolia pulmonar com ou sem trombose venosa profunda (EP±TVP) no Minnesota, EUA .....	8
<b>Figura 5.</b> Incidência anual de tromboembolismo venoso, segundo o género e idade .....	9
<b>Figura 6.</b> Mecanismo de acção dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K .....	17
<b>Figura 7.</b> Evolução do consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental.....	41
<b>Figura 8.</b> Evolução do consumo de anticoagulantes orais por Região de Saúde.....	42
<b>Figura 9.</b> Evolução do consumo de varfarina por Região de Saúde de 2000 a 2007 .....	43
<b>Figura 10.</b> Evolução do consumo de acenocumarol por Região de Saúde de 2000 a 2007 .....	44
<b>Figura 11.</b> Distribuição do consumo de anticoagulantes orais por distrito em 2007.....	45
<b>Figura 12.</b> Mapa de Portugal com o consumo de anticoagulantes orais em 2000 e 2007.....	45
<b>Figura 13.</b> Motivos para os farmacêuticos considerarem os Cuidados Farmacêuticos/Acompanhamento Farmacoterapêutico como uma mais-valia.....	93
<b>Figura 14.</b> Nível de conhecimento demonstrado pelos farmacêuticos sobre a terapêutica anticoagulante oral ...	96

# ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Distribuição da população do Sistema Nacional de Saúde, por Regiões de Saúde .....	40
<b>Tabela 2.</b> Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental de 2000 a 2007 .....	41
<b>Tabela 3.</b> Consumo de anticoagulantes orais por Região de Saúde de 2000 a 2007 .....	42
<b>Tabela 4.</b> Consumo de varfarina por Região de Saúde de 2000 a 2007 .....	43
<b>Tabela 5.</b> Consumo de acenocumarol por Região de Saúde de 2000 a 2007 .....	44
<b>Tabela 6.</b> Caracterização sócio-demográfica da amostra e controlo do INR.....	60
<b>Tabela 7.</b> Caracterização comportamental da amostra e controlo do INR .....	61
<b>Tabela 8.</b> Caracterização clínica da amostra e controlo do INR.....	62
<b>Tabela 9.</b> Doenças diagnosticadas com indicação para anticoagulação oral .....	63
<b>Tabela 10.</b> Monitorização do INR.....	64
<b>Tabela 11.</b> Caracterização da monitorização e controlo do INR .....	64
<b>Tabela 12.</b> Caracterização terapêutica e controlo do INR .....	66
<b>Tabela 13.</b> Caracterização da utilização do anticoagulante oral.....	67
<b>Tabela 14.</b> Conhecimentos do doente sobre a terapêutica anticoagulante oral .....	68
<b>Tabela 15.</b> Nível de conhecimento do doente sobre a terapêutica anticoagulante oral .....	68
<b>Tabela 16.</b> Variáveis estatisticamente associadas com o controlo do INR.....	69
<b>Tabela 17.</b> Taxa de participação por concelho .....	89
<b>Tabela 18.</b> Caracterização das farmácias participantes .....	90
<b>Tabela 19.</b> Caracterização sócio-demográfica dos farmacêuticos participantes.....	91
<b>Tabela 20.</b> Caracterização dos farmacêuticos quanto à sua formação e motivação para a intervenção no doente sob terapêutica anticoagulante oral .....	92
<b>Tabela 21.</b> Caracterização dos equipamentos e serviços prestados na farmácia .....	94
<b>Tabela 22.</b> Análise dos conhecimentos demonstrados pelos farmacêuticos sobre a terapêutica anticoagulante oral .....	95
<b>Tabela 23.</b> Caracterização da prática farmacêutica .....	97

# LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoagulante oral
ADP	Adenosina difosfatada
AP-t	Activador do plasminogénio tecidular
ATC	Classificação anatómica-terapêutica-química
AVC	Acidente vascular cerebral
AVK	Antagonistas da vitamina K
CDPs	Créditos de desenvolvimento pessoal
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
COs	Contraceptivos orais
CYP	Citocromo P450
DDD	Dose diária definida
DHD	Dose diária definida por 1000 habitantes por dia
DP	Desvio padrão
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EP	Embolismo pulmonar
EUM	Estudo de utilização de medicamentos
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fraccionada
IDT	Inibidores directos da trombina
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INR	Razão normalizada internacional
KH <sub>2</sub>	Vitamina K reduzida
KO	Epóxido de vitamina K
LVT	Lisboa e Vale do Tejo
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
NUTS III	Unidades territoriais para fins estatísticos de nível III
OMS	Organização Mundial de Saúde
RCM	Resumo das características do medicamento
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TEV	Tromboembolismo venoso
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial activada
TVP	Trombose venosa profunda

## RESUMO

Os antagonistas da vitamina K são anticoagulantes orais com efectividade comprovada na prevenção e tratamento de episódios tromboembólicos, que constituem a terceira causa de morte por doença cardiovascular. Devido à variabilidade da dose-resposta, a terapêutica com estes fármacos requer monitorização da razão normalizada internacional (INR), educação contínua do doente e boa comunicação entre doentes e profissionais de saúde.

Realizaram-se três estudos epidemiológicos visando o conhecimento da evolução do consumo dos anticoagulantes orais em Portugal, a caracterização do perfil do doente sob terapêutica anticoagulante oral e sua correlação com o controlo do INR, bem como a caracterização da intervenção farmacêutica nas farmácias comunitárias portuguesas neste âmbito.

A recolha de dados foi efectuada a partir de uma base de dados do Infarmed (estudo 1), por aplicação de questionários a 241 doentes sob terapêutica anticoagulante oral (estudo 2) e a 126 farmacêuticos comunitários (estudo 3). Foi realizada uma análise descritiva para todas as variáveis e a associação estatística entre estas e o controlo do INR foi avaliada através do teste de  $\chi^2$ .

No estudo 1 verificou-se um crescimento de 66% do consumo dos anticoagulantes orais em Portugal entre 2000 e 2007, sendo o Norte a região com um maior consumo global e o Lisboa e Vale do Tejo a região com um menor consumo. Em 2007 Viana do Castelo apresentou um consumo de 8.40 DHD e Beja de 2.85 DHD, sendo os distritos onde há um maior e menor consumo de anticoagulantes orais, respectivamente. A varfarina é o anticoagulante oral mais consumido em todo o país.

No estudo 2 cerca de 2/3 dos doentes apresentaram o INR controlado (2-3). A hipertensão controlada e a duração da terapêutica superior a um ano apresentaram-se positivamente associadas ao controlo do INR, enquanto a polimedicação, as interacções medicamentosas e o uso concomitante de antiagregantes plaquetários apareceram negativamente associados ao controlo deste parâmetro.

No estudo 3 verificou-se que a quase totalidade dos farmacêuticos inquiridos considera os Cuidados Farmacêuticos no doente anticoagulado uma mais-valia, mas apenas 6.3% presta esse serviço e 9.6% não tem conhecimento da comercialização de coagulómetros portáteis. Apesar da maioria reportar não ter conhecimentos adequados para o aconselhamento e monitorização desta terapêutica, no geral, demonstram bons conhecimentos na área, alertam os doentes para os sinais de efeitos adversos, para a necessidade de monitorização, e promovem a adesão à terapêutica. Quando solicitada a dispensa de um medicamento não sujeito a receita médica ou suplemento alimentar, consultam maioritariamente fontes de informação credíveis ou não dispensam e encaminham para o médico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anticoagulante oral, antagonistas da vitamina K, razão normalizada internacional (INR), doente sob terapêutica anticoagulante oral, intervenção farmacêutica

## ABSTRACT

Vitamin K antagonists are oral anticoagulants with proven effectiveness in preventing and treating thromboembolic events, which are the third cause of death for cardiovascular disease. Due to the variability of dose-response, the therapeutics success requires monitoring of international normalized ratio (INR), ongoing patient education and good communication between patients and caregivers.

Three epidemiologic studies were performed to contribute to the knowledge of the consumption of oral anticoagulants in Portugal, characterize the profile of patients under oral anticoagulant therapy, and correlate it with INR control, as well as to characterize the pharmaceutical intervention in the Portuguese community pharmacies in this area.

The data was collected from an Infarmed database (study 1), from a questionnaire to 241 patients under oral anticoagulant therapy (study 2) and to 126 community pharmacists (study 3). The results were analyzed using univariate descriptive analysis for all the variables. Statistical associations with INR control were assessed by  $\chi^2$  test for qualitative variables.

In study 1, data showed an increase of 66% of consumption of oral anticoagulants in Portugal between 2000 and 2007. The global consumption was highest in the North of Portugal, whilst Lisboa e Vale do Tejo showed the lowest. The districts of Viana do Castelo and Beja had the highest and the lowest consumptions, with 8.40 and 2.85 DHD, respectively. Warfarin is the oral anticoagulant most consumed in Portugal.

In study 2 *ca.* 2/3 of sample patients showed controlled INR (2-3). Controlled hypertension and therapy duration for over one year showed to be positively associated with the INR control, whereas polymedication, pharmacological interaction and the concomitant use of antiplatelet drugs showed to be negatively associated with this parameter.

In study 3, it was found that almost all surveyed pharmacists consider that Pharmaceutical Care in anticoagulated patients has an added value, but only 6.3% provide this service and 9.6% don't have knowledge about commercialization of portable coagulometers. Although the majority reports not having appropriate knowledge for counseling and monitoring this

therapy, in general, the pharmacists showed good knowledge in this area, warn the patients about the adverse events signs, about the monitoring necessity, and promote the therapy compliance. When dispensing a medicinal product not subject to prescription or food supplement is requested, the majority of pharmacists consults credible sources of information or doesn't dispense and refers to a physician.

**KEYWORDS:** Oral anticoagulat, vitamin K antagonists, international normalized ratio (INR), patient under oral anticoagulant therapy, pharmaceutical intervention



# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

---

## 1.1 Hemostase

A hemostase é responsável pela paragem espontânea da hemorragia após ruptura de um vaso sanguíneo. Existem três mecanismos para fazer parar a hemorragia quando um vaso sanguíneo é lesado: a vasoconstrição, a agregação plaquetária e a coagulação.<sup>1-2</sup> Por outro lado, a regulação e a fibrinólise reduzem a magnitude e a extensão da coagulação.<sup>2-3</sup> Desta forma, a formação e dissolução de um coágulo sanguíneo são processos fisiológicos que resultam de um balanço dinâmico entre mecanismos procoagulantes e anticoagulantes.<sup>4</sup> Quando existe um desequilíbrio nestes mecanismos, a hemorragia excessiva ou a trombose podem surgir, representando estados alterados da hemostase: quando esta está diminuída resulta em hemorragia e quando estimulada resulta na formação de um trombo.<sup>3</sup>

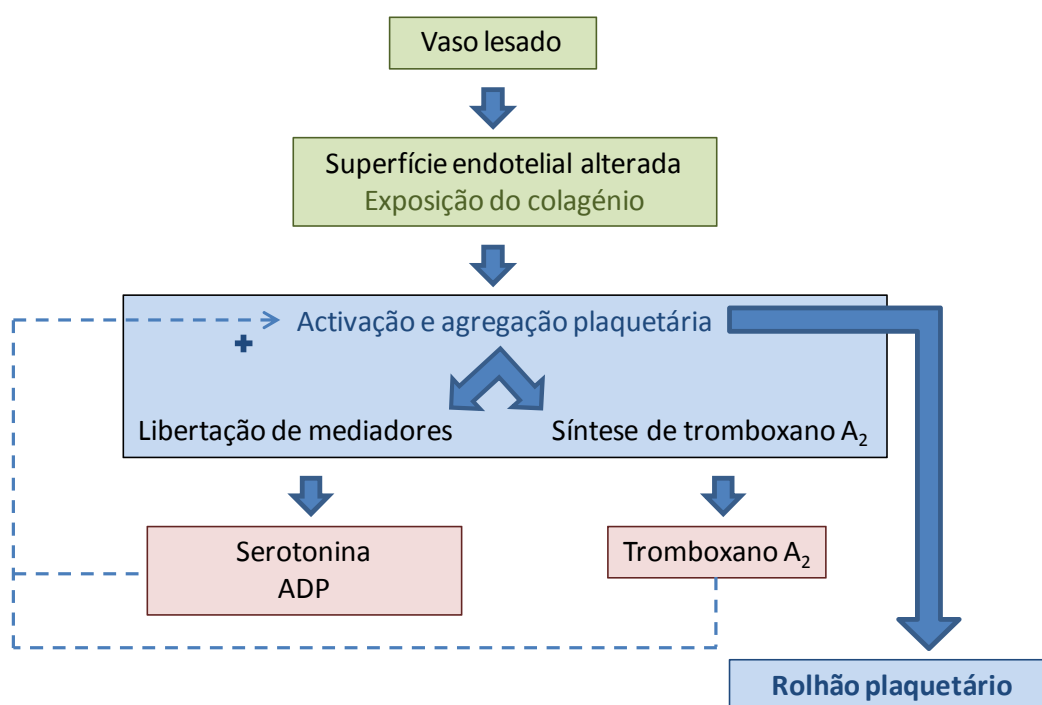
### 1.1.1 Vasoconstrição

O comprometimento da integridade vascular tem como resposta imediata a constrição, que é a resposta do músculo liso vascular e da qual resulta uma redução do calibre do vaso.<sup>1-2</sup> Apesar do mecanismo não ser claro, as endotelinas produzidas pelas células endoteliais podem estar envolvidas na vasoconstrição hemostática.<sup>5</sup> Para além de diminuir o fluxo sanguíneo na área afectada, a constrição força as superfícies opostas do endotélio a manterem-se juntas, dando origem a uma adesão por contacto. No entanto, tal ocorre apenas nos vasos da microcirculação, sendo que nos vasos de maior calibre a paragem da hemorragia depende de outros dois processos interdependentes e que ocorrem numa rápida sucessão: agregação plaquetária e coagulação sanguínea.<sup>1-2</sup>

### 1.1.2 Agregação plaquetária

As plaquetas não têm capacidade de aderirem às células do endotélio são. Contudo, o endotélio lesado expõe as moléculas de colagénio do tecido conjuntivo às quais as plaquetas aderem através do factor von Willebrand. Esta proteína, secretada pelas células endoteliais e pelas plaquetas, liga-se tanto às moléculas de colagénio expostas, como às plaquetas, fazendo a ponte entre estas e a parede do vaso lesado. Por sua vez, a ligação das plaquetas ao colagénio desencadeia a libertação do conteúdo das suas vesículas secretórias, como a

serotonina e a adenosina difosfatada (ADP), que actuam localmente, induzindo alterações estruturais e funcionais nas plaquetas. Este processo é denominado por activação plaquetária, pois estimula a produção de novas plaquetas e recruta-as para o local da lesão, onde o factor de von Willebrand e o fibrinogénio solidificam as interações entre as mesmas. A adesão das plaquetas induz rapidamente a síntese de tromboxano  $A_2$ , sendo este libertado no fluído extracelular, estimulando a agregação plaquetária e a libertação do conteúdo das vesículas secretórias. Dá-se assim um fenómeno de *feedback* positivo que rapidamente origina um rolhão de plaquetas dentro do vaso (Figura 1). Este aglomerado, conhecido como trombo branco, é suficiente para efectuar a hemostase, mas, por ser frágil, pode ser arrastado pelo fluxo sanguíneo.<sup>1-2, 6</sup>



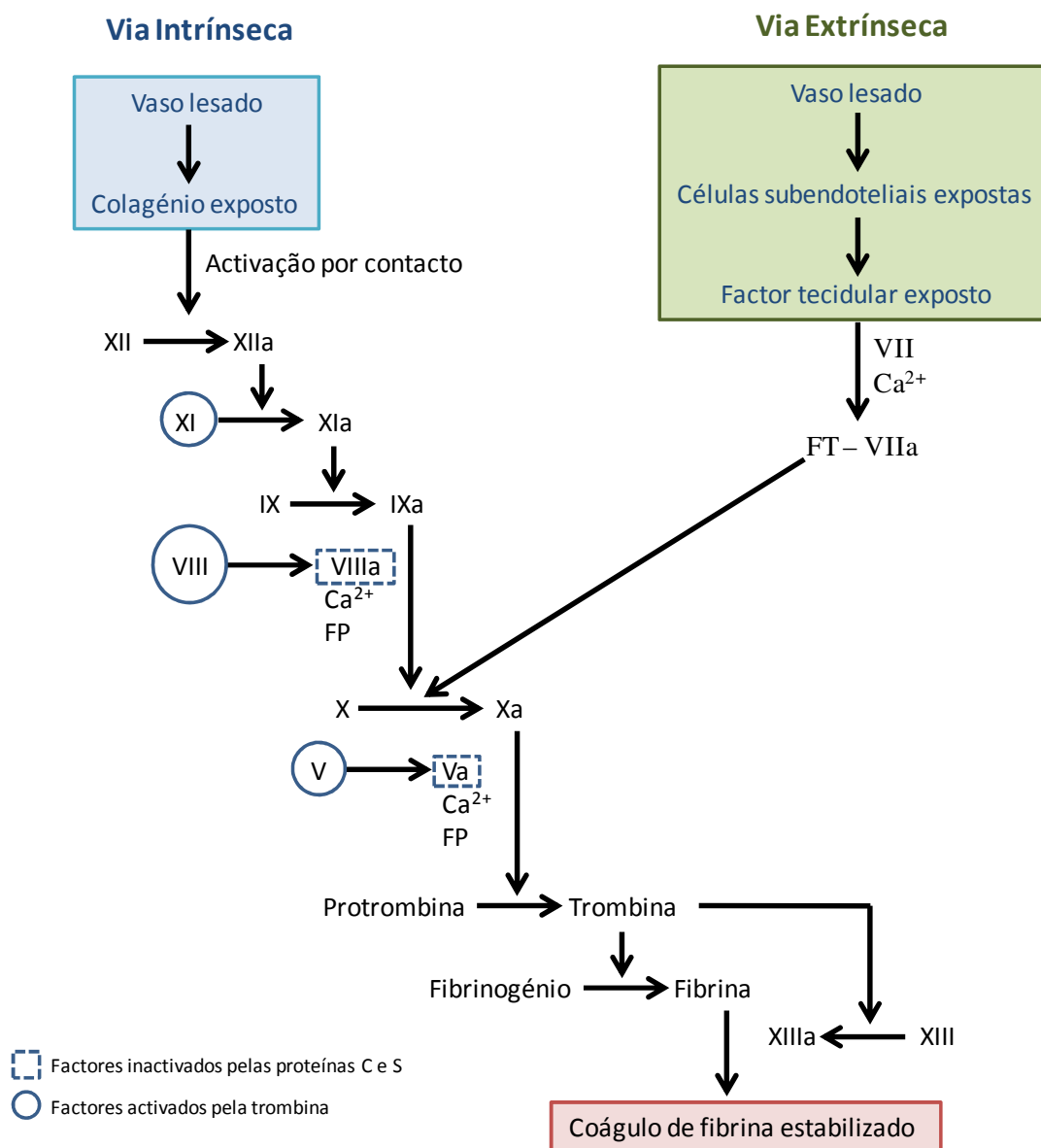
**Figura 1.** Formação do rolhão plaquetário.<sup>2</sup>

### 1.1.3 Coagulação sanguínea

A coagulação é a defesa hemostática dominante, tendo a função de suportar e reforçar o agregado plaquetário e solidificar o sangue que permanece no vaso lesado.<sup>2</sup>

Tal como a agregação plaquetária, este processo inicia-se após contacto do sangue com o tecido conjuntivo do vaso lesado. Este contacto despoleta uma sequência de activações químicas, conhecidas como cascata da coagulação (Figura 2). Em cada passo da cascata, uma proteína inactiva (factor de coagulação inactivo) é convertida numa enzima proteolítica

(factor de coagulação activo) que catalisa a formação da enzima seguinte da sequência.<sup>1-3</sup> Estas reacções têm lugar na superfície das plaquetas activadas, dado que estas possuem receptores específicos para os vários factores de coagulação. Por outro lado, as plaquetas activadas também apresentam determinados fosfolípidos, denominados por factores plaquetários, que funcionam como co-factores nos passos mediados pelos factores de coagulação.<sup>2,7</sup> O cálcio plasmático é um elemento requerido em várias reacções.<sup>1-2</sup>



**Figura 1. Cascata da coagulação.**<sup>1-2, 8</sup> FP – factor plaquetário; FT – factor tecidual; V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII – factores de coagulação na forma inactiva: Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIIIa – factores de coagulação na forma activa.

A cascata da coagulação consiste em duas vias aparentemente paralelas, convergentes no passo anterior à formação de trombina. No entanto, em condições fisiológicas, estas duas vias

entram em jogo de forma sequencial, sendo a trombina o ponto de união entre elas, visto esta.<sup>2</sup>

Na via intrínseca, a primeira proteína plasmática é o factor XII que, ao entrar em contacto com o endotélio lesado, é activado a factor XIIa. Em seguida, o factor XIIa catalisa a activação do factor XI a XIa; este activa o IX a IXa que, tendo como co-factor o VIIIa, activa o X a Xa.<sup>1-2, 8-9</sup>

A via extrínseca inicia-se com uma proteína não plasmática, o factor tecidular, que se localiza nas células subendoteliais. Quando este é exposto, o factor VII é activado a VIIa, formando o complexo factor tecidular – factor VIIa que catalisa a activação do factor X a Xa.<sup>1-2, 8-10</sup> O factor Xa, no qual as duas vias convergem, catalisa a transformação da protrombina em trombina que, por sua vez, catalisa a formação da fibrina a partir do fibrinogénio.<sup>4, 9</sup>

A fibrina, inicialmente uma rede proteica desorganizada, é rapidamente estabilizada e fortalecida através de ligações covalentes cruzadas catalisadas pelo factor XIIIa, que se forma a partir do factor XIII numa reacção também catalisada pela trombina.<sup>2, 8</sup> Forma-se assim um coágulo sólido e insolúvel, que por aprisionar muitos eritrócitos e outras células é conhecido por trombo vermelho, mas cujo componente essencial é a fibrina.<sup>1-2</sup>

#### ***1.1.4 Reguladores da coagulação***

Existem mecanismos que se opõem à formação do coágulo, de forma a limitar o processo e impedir que este se propague excessivamente. Como tal, falhas nestes mecanismos estão associadas a hipercoagulabilidade.<sup>2</sup>

O mecanismo anticoagulante que actua numa fase mais precoce da coagulação envolve uma proteína plasmática, maioritariamente secretada pelas células endoteliais, denominada por inibidor da via do factor tecidular. Esta proteína liga-se ao complexo factor tecidular – factor VIIa e inibe a capacidade deste activar o factor X.<sup>2, 5</sup>

A trombina tem a capacidade de se ligar a um receptor da célula endotelial conhecido por trombomodulina. Esta ligação, para além de eliminar os efeitos procoagulantes da trombina, resulta num aumento de afinidade da trombina para a proteína C que, uma vez activada, cliva

e inactiva os factores VIIIa e Va.<sup>2, 5</sup> Por outro lado, a proteína S liga-se à proteína C activada para formar um complexo que aumenta a inactivação do factor Va.<sup>5</sup>

Por último, a antitrombina III liga-se à heparina na superfície das células endoteliais, aumenta a capacidade de inactivar a trombina e outros factores de coagulação (como o factor Xa), prevenindo a propagação do coágulo.<sup>2, 5</sup>

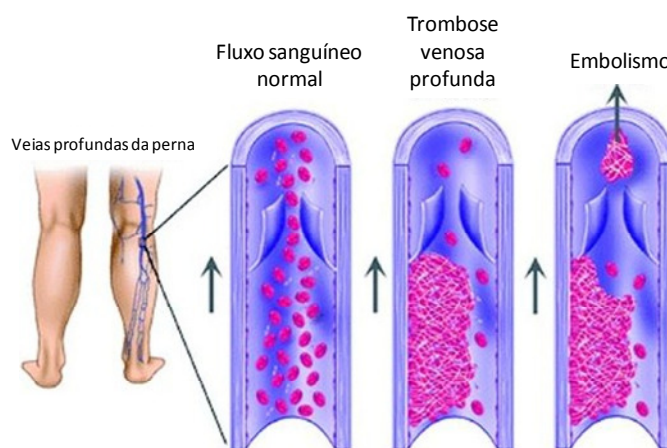
### ***1.1.5 Sistema fibrinolítico***

O sistema fibrinolítico ou trombolítico dissolve o coágulo depois de formado, uma vez que este funciona apenas como dispositivo provisório até à reparação permanente do vaso. O processo central da fibrinólise é a conversão de uma proenzima plasmática, o plasminogénio, numa enzima proteolítica, a plasmina. Esta conversão é levada a cabo por proteínas activadoras do plasminogénio, das quais se destaca o activador do plasminogénio tecidular (AP-t), secretado pelas células endoteliais. Durante a coagulação, tanto o plasminogénio como o AP-t ligam-se à fibrina ficando incorporados no coágulo. A presença da fibrina aumenta profundamente a capacidade do AP-t catalisar a formação da plasmina. Uma vez formada, a plasmina dissolve o coágulo através da digestão da fibrina.<sup>2-3, 5</sup>

## **1.2 Tromboembolismo venoso**

A formação normal de um coágulo mantém a integridade da vasculatura em resposta a uma lesão. No entanto, pode ocorrer um coágulo patológico formado num processo denominado por trombose.<sup>11-12</sup> A trombose inicia-se no local da lesão endotelial, onde ocorre a agregação plaquetária e a formação de fibrina. Quando o fluxo sanguíneo é turbulento, a passagem das plaquetas sobre a fibrina é forçada, activando-as e desencadeando formação de fibrina em maior quantidade. O processo prossegue e o trombo é aumentado em camadas alternadas de fibrina com células aprisionadas e camadas de plaquetas (linhas de Zahn) a jusante do ponto de ligação ao endotélio. Nas veias, quando o fluxo é muito lento, acumulam-se suficientes factores de coagulação para produzirem uma grande quantidade de fibrina, do que resulta um grande rolhão de sangue coagulado a jusante do trombo em crescimento.

Quando essa massa se desprende ou quebra, resulta na formação de um êmbolo ou vários pequenos êmbolos, respectivamente. Tal poderá ser consequência de variações no fluxo sanguíneo, como alterações temporárias da pressão resultantes de mudanças da postura ou do exercício físico. Outro factor significativo é o sistema fibrinolítico que através da degradação da fibrina pode desprender directamente o trombo.<sup>12</sup>



**Figura 3.** Tromboembolismo venoso.<sup>13</sup>

A principal consequência da formação dos tromboembolos acontece quando o êmbolo, ao viajar até outra zona do sistema vascular, fica preso num pequeno vaso causando oclusão e, consequentemente, causando isquémia ou enfarte do tecido circundante. O local de oclusão e a taxa de enfarte varia dependendo do ponto que o tromboembolo atinge.<sup>11-12</sup>

Desta forma, o tromboembolismo venoso (TEV) ocorre muitas vezes nas veias profundas das pernas, coxa e pélvis (denominada por trombose venosa profunda - TVP) e tem como complicação primária o embolismo pulmonar (EP), dado que devido à sua posição no sistema circulatório, o pulmão recebe e aprisiona a maioria dos êmbolos nas suas artérias. Quando um êmbolo oclui um vaso pulmonar, a pressão sanguínea a montante aumenta, o que, para além de provocar lesões no vaso e hemorragia no tecido pulmonar, pode causar enfraquecimento e falência da metade direita do coração se o êmbolo for suficientemente grande ou existirem várias artérias ocluídas. Por outro lado, se esta massa se alojar na válvula ou na artéria pulmonar, impedindo a circulação para os pulmões, o fluxo sanguíneo para o lado esquerdo do coração é abruptamente interrompido, o que causa uma diminuição do sangue bombeado para a grande circulação ao ponto de não conseguir dar resposta às necessidades e levando à morte.<sup>11-12, 14</sup>

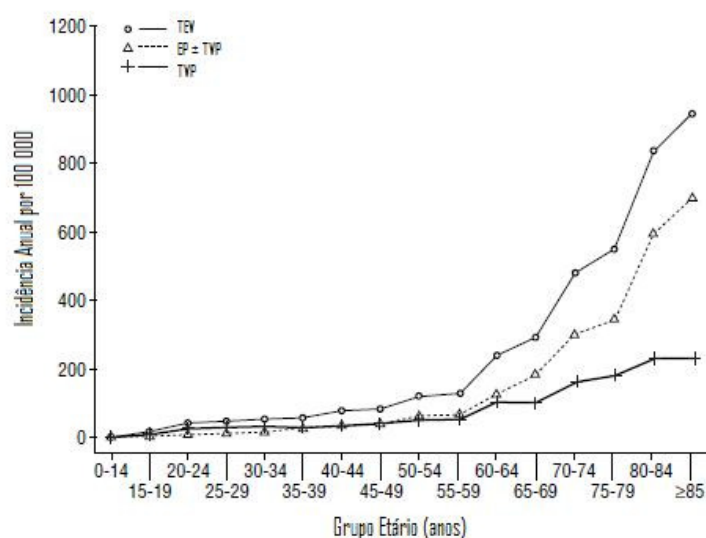
### 1.2.1 Incidência

O TEV é a terceira causa de doença cardiovascular, após o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC). Nos países ocidentais, que têm crescentemente uma população mais idosa, a trombose venosa constitui o maior problema de saúde.<sup>15</sup>

A incidência do primeiro episódio sintomático de TEV, ajustada ao sexo e à idade para a população caucasiana dos Estados Unidos, encontra-se no intervalo de 71 a 117 casos em 100000 habitantes por ano, variando de acordo com o desenho do estudo, a definição de caso e a distribuição da idade.<sup>15-16</sup> No que respeita a estudos na população europeia, o intervalo de incidência encontrado foi de 74.5 a 143 casos em 100000 habitantes por ano.<sup>14-15, 17</sup>

Aproximadamente um terço dos doentes com TEV sintomático manifestam EP, enquanto dois terços manifestam TVP isolada, sendo que os estudos que incluem dados de autópsias reportam geralmente uma proporção superior de casos de EP relativamente à TVP.<sup>14, 16</sup>

A incidência do primeiro episódio de TEV aumenta exponencialmente com a idade, sendo essencialmente uma doença dos idosos, em que o EP (com ou sem TVP associada) é o maior responsável pelo aumento desta doença com o avançar da idade (Figura 4).<sup>14-15, 18-19</sup>

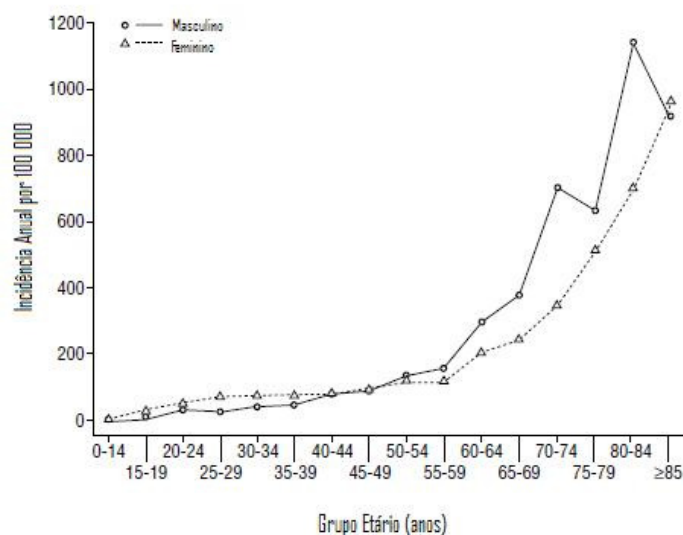


**Figura 4.** Incidência anual de tromboembolismo venoso (TEV), em particular de trombose venosa profunda isolada (TVP) e embolia pulmonar com ou sem trombose venosa profunda (EP±TVP) no Minnesota, EUA.<sup>18</sup>



Em indivíduos com 70 ou mais anos de idade a incidência de TEV é três vezes superior à de indivíduos entre os 45 e os 60 anos, que por sua vez já é três vezes superior à de indivíduos entre os 20 e os 44 anos.<sup>15</sup> Excepto na presença de um cateter venoso central ou trombofilia, o TEV é raro até ao final da adolescência.<sup>19</sup> Silvertein *et al.* (1998), reportou apenas 4 episódios em crianças de idade inferior a 15 anos, num estudo realizado ao longo de 25 anos no Minnesota, EUA.<sup>18</sup>

A incidência, ajustada à idade, é superior no homem em relação à mulher, numa razão de 1.2/1.<sup>19</sup> No entanto, durante a idade fértil da mulher, a incidência neste grupo é superior, havendo depois uma inversão (Figura 5).<sup>14-15, 18-20</sup> Tal poderá estar relacionado com a exposição a factores de risco clínicos relacionados com o género e a idade, como a gravidez, período pós-parto e o uso de contraceptivos orais.<sup>18</sup>



**Figura 5.** Incidência anual de tromboembolismo venoso, segundo o género e idade no Minnesota, EUA.<sup>18</sup>

### 1.2.2 Recorrência

O TEV é uma doença recorrente, com um terço dos doentes a desenvolverem um segundo episódio num período de 10 anos. O risco de recorrência é mais elevado nos primeiros 6-12 meses após o primeiro episódio, mas nunca se torna nulo.<sup>16, 19-20</sup> Apesar do tipo de episódio (TVP ou EP) não ser preditor de recorrência, os doentes têm uma probabilidade significativamente maior de repetirem o mesmo tipo de episódio.<sup>17, 19</sup>

Embora a terapêutica anticoagulante seja efectiva na prevenção de recorrência, a duração da terapêutica primária não afecta o risco de recorrência após esta medicação ser cessada, sendo necessária profilaxia secundária para determinados doentes. Desta forma, factores preditores de recorrência, como a idade avançada, malignidade activa, anticorpos antifosfolípidos, deficiência em antitrombina, proteína C ou S, exigem que uma terapêutica profiláctica prolongada seja considerada. Para doentes com factores que não predizem ou predizem um risco reduzido de recorrência, como a gravidez, pós-parto, uso de contraceptivos orais (COs), cirurgia, trauma ou fracturas recentes, uma profilaxia de curta duração é possivelmente adequada.<sup>19</sup>

### ***1.2.3 Complicações e mortalidade***

O EP constitui a terceira causa de morte por doença cardiovascular, sendo a principal origem das mortes no parto e período pós-operatório nos países ocidentais. Além disso, as sequelas tardias da TVP podem ser graves e produzir sintomas incapacitantes dos quais resulta uma considerável sobrecarga económica.<sup>14, 20</sup>

Aproximadamente 6% dos casos de TVP e 12% dos casos de EP culminam na morte do doente no mês seguinte ao diagnóstico.<sup>14, 16</sup> A mortalidade para estes doentes é mais alta nos primeiros meses após o episódio de trombose, aproximando-se depois gradualmente da mortalidade da população em geral.<sup>15</sup>

O risco de morte está fortemente associado ao cancro, idade avançada e doença cardiovascular.<sup>16</sup> Um estudo norueguês de Næss *et al.* (2007) reportou um risco de morte 13 vezes superior em doentes com TEV secundário a cancro, enquanto apenas 2 vezes superior em doentes com TEV secundário a outra doença e 2.5 vezes superior a TEV idiopático, relativamente à população em geral.<sup>15</sup> Huerta *et al.* (2007) observou que, de entre os casos de TEV diagnosticados nos cuidados primários no Reino Unido, o cancro, a insuficiência cardíaca, a doença cerebrovascular e a fibrilhação auricular estavam associados a um risco aumentado de EP fatal, e que um número superior a 50% dos casos fatais ocorreu em indivíduos de idade igual ou superior a 70 anos.<sup>14</sup>

As maiores complicações do TEV são a síndrome de estase venosa (dermatite de estase, dor e edema do membro inferior), a úlcera venosa e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica.<sup>19-20</sup> O TEV é responsável por aproximadamente 11% de todos os casos de síndrome

de estase venosa que ocorrem na comunidade. Os factores de risco relacionam-se com o tipo e o local do episódio de TEV, sendo a incidência de estase venosa superior quando se trata de TVP de localização proximal. Dada a dor, a incapacidade e os custos elevados que estão associados a estas complicações, a prevenção da síndrome de estase venosa é de crucial importância. As meias elásticas de compressão graduada abaixo do joelho reduzem a incidência desta síndrome em cerca de 50%.<sup>19</sup>

#### **1.2.4 Factores de risco**

Em 1884, Rudolph Virchow propôs que o TEV é o resultado de pelo menos um de três factores etiológicos fundamentais: lesão do endotélio vascular, estase e hipercoagulabilidade sanguínea.<sup>11, 21</sup> No último século, o reconhecimento de que todos os factores de risco de TEV reflectem estes processos fisiopatológicos fundamentais e que o TEV não se desenvolve na ausência destes tem aumentado.<sup>21</sup>

Anderson *et al.* (1992) reportou que 96% de 1231 doentes tratados para o TEV tinham um ou mais factores de risco,<sup>22</sup> enquanto Wheeler *et al.* (2003) evidenciou que o risco aumenta na proporção do número de factores predisponentes.<sup>21</sup> No entanto, é importante reconhecer que o valor preditivo destes factores de risco não é igual. Para a avaliação da necessidade de profilaxia, deve ser considerada tanto a força destes factores individualmente como o peso cumulativo de todos os que estão presentes no indivíduo.<sup>21</sup>

Os factores de risco independentes são aqueles que, por si só, justificam o uso de terapêutica profiláctica. Estes englobam cirurgia (especialmente cirurgia vascular, torácica, abdominal ou pélvica por malignidade, ortopédica e neurocirurgia), fracturas (sobretudo dos membros inferiores), trauma múltiplo, lesão da medula óssea com paresias das extremidades, hospitalização, cateterização por veia central e malignidade (sobretudo em doentes a receber quimioterapia).<sup>14, 19-21</sup>

Os factores de risco adicionais são raramente suficientes para individualmente justificarem a profilaxia. No entanto, estes factores têm implicações importantes no tipo e duração do tratamento profiláctico, e a combinação de dois ou mais destes factores pode originar um risco cumulativo que justifique a profilaxia.<sup>21</sup> Estes factores incluem idade avançada, obesidade, imobilidade, gravidez e pós-parto, uso de COs e terapêutica hormonal de substituição.<sup>14, 19-21</sup> Como factores adicionais, há ainda a considerar os factores genéticos:

défi ce plasmático de anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C ou proteína S), comprometimento da regulação negativa do sistema pró-coagulante (resistência à proteína C activada, mutação do factor V) e aumento das concentrações plasmáticas dos factores de coagulação (fibrinogénio, protrombina, factores VIII, IX e XI).<sup>19, 21</sup> Estes factores hereditários interagem dinamicamente com os factores de risco clínicos, aumentando o risco de TEV e da sua recorrência.<sup>19, 21</sup>

Apesar de existir terapêutica eficaz, a incidência do TEV tem-se mantido praticamente inalterada desde 1980, possivelmente reflectindo o aumento da população em risco, a exposição da população a mais ou novos factores de risco, uma identificação inadequada de todas as populações de alto risco e a subutilização de profilaxia adequada ou a falha desta.<sup>18-19</sup>

Uma análise custo-benefício justifica a alocação de recursos adicionais para prevenir o TEV em doentes de alto risco, assumindo que os médicos podem identificar este tipo de doentes e prescrever uma terapêutica apropriada de acordo com uma avaliação individual do risco.<sup>21</sup> Tal permitirá aumentar a sobrevivência, evitar a recorrência, prevenir complicações e reduzir os custos com os cuidados de saúde.<sup>19, 21</sup>

### 1.3 Fármacos anticoagulantes

A terapêutica anticoagulante é fundamental no tratamento do TEV. Esta terapêutica é normalmente dividida em duas etapas. Uma anticoagulação inicial rápida é administrada para minimizar o risco da extensão do trombo e consequentemente de EP fatal. No entanto, uma anticoagulação prolongada é administrada para prevenir o TEV recorrente. Com os fármacos actualmente disponíveis, a anticoagulação imediata apenas pode ser efectiva com anticoagulantes parentéricos, como a heparina, as heparinas de baixo peso molecular e o fondaparinux. A terapêutica prolongada envolve normalmente a administração de um anticoagulante oral, como a varfarina.<sup>23</sup>

Por um lado, a varfarina e as heparinas têm sido os fármacos mais importantes na prevenção primária e secundária da doença tromboembólica. A experiência clínica com estes fármacos tem, inclusive, permitido o desenvolvimento de *guidelines* de tratamento baseadas na evidência. Por outro lado, dadas as inúmeras limitações destes fármacos, várias etapas da

cascata da coagulação têm sido alvo da procura de novos fármacos com um perfil anticoagulante ideal.<sup>24</sup>

O anticoagulante ideal obedeceria às seguintes condições: administração por via oral e parentérica; sem necessidade de monitorização apertada e ajustamentos individuais da dose; larga margem terapêutica; tempo de semi-vida apropriado; rápido início e fim de acção; interações mínimas com alimentos e outros fármacos; ligação baixa às proteínas plasmáticas não-específicas; e capacidade de inibir tanto os factores de coagulação livres como os ligados ao coágulo.<sup>24</sup>

### ***1.3.1 Inibidores indirectos da trombina e factor Xa***

Dentro dos anticoagulantes inibidores indirectos da trombina contam-se a heparina não fraccionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM). O efeito anticoagulante desta classe de fármacos é exercido por interacção com a antitrombina.<sup>3</sup>

A heparina é uma mistura natural de mucopolissacáridos, apresentando uma larga diversidade estrutural e exibindo propriedades biológicas também distintas.<sup>1</sup> Na HNF apenas um terço das moléculas presentes contém a estrutura pentassacarídea necessária para a ligação à antitrombina. Na presença da heparina, a potência da antitrombina é consideravelmente aumentada o que, em última análise, bloqueia a conversão do fibrinogénio em fibrina.<sup>1, 3, 11, 25</sup>

A HNF pode ser administrada por via intravenosa por infusão contínua ou por via subcutânea, apesar da sua biodisponibilidade subcutânea ser significativamente reduzida.<sup>11, 25</sup>

Dada a acção sobre vários factores de coagulação e a extensa ligação a células endoteliais e proteínas plasmáticas, os padrões de coagulação da HNF são imprevisíveis, existindo uma variabilidade considerável nas doses requeridas entre os doentes. Tal faz com que seja exigida uma monitorização laboratorial da terapêutica, que deve ser conduzida através do tempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).<sup>11, 26</sup>

O maior efeito adverso da HNF é a hemorragia, cujo risco poderá ser diminuído através de uma monitorização apertada. A osteopénia e a trombocitopénia induzidas pela heparina são complicações causadas pela ligação da heparina aos osteoclastos e ao factor plaquetário 4, respectivamente, sendo que a trombocitopénia pode ser fatal.<sup>3, 24-25</sup>

As HBPM são fracções modificadas de heparina obtidas por despolimerização química ou enzimática. Estes compostos diferem substancialmente das HNF e superam muitas das limitações destas, mantendo uma boa efectividade.<sup>11, 24-25</sup>

As HBPM têm actividade anti-trombina reduzida relativamente à actividade anti-factor Xa, dado que para a ligação do complexo heparina-antitrombina à trombina são requeridas moléculas de heparina com pelo menos 18 unidades sacarídeas, as quais são menos prevalentes nas HBPM.<sup>11, 25</sup> Para além disso, uma capacidade reduzida de ligação às proteínas plasmáticas explica uma relação dose-resposta previsível, sem necessidade de monitorização laboratorial. A biodisponibilidade subcutânea está aumentada nestes compostos, sendo administrados por esta via, 1 a 2 vezes por dia, em doses fixas. Apesar de existente, o risco de trombocitopénia e osteopénia é menor relativamente à HNF.<sup>3, 11, 24-26</sup>

Têm sido estudadas muitas preparações de HBPM para a prevenção e tratamento da doença tromboembólica. Estas diferem significativamente no seu peso molecular, métodos de preparação e razão da actividade anti-Xa:antitrombina, assim como nas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.<sup>11</sup> Exemplos de preparações disponíveis em Portugal são a dalteparina sódica (Fragmin<sup>®</sup>)<sup>27</sup>, a enoxaparina (Lovenox<sup>®</sup>)<sup>28</sup>, a nadroparina (Fraxiparina<sup>®</sup>)<sup>29</sup> e a tinzaparina (Innohep<sup>®</sup>)<sup>30</sup>.

### ***1.3.2 Inibidores directos da trombina***

Os inibidores directos da trombina (IDT) actuam independentemente da antitrombina, ligando-se ao sítio catalítico da trombina e bloqueando a sua interacção com o substrato. Ao contrário das heparinas, os IDT têm a capacidade de inibir tanto a trombina livre como a trombina ligada ao trombo, o que faz com que estes possam ser mais efectivos. Estes anticoagulantes não se ligam às proteínas plasmáticas nem interagem com o factor plaquetário 4 e, consequentemente, apresentam uma resposta mais consistente sem risco de trombocitopénia.<sup>3, 24, 31</sup>

A desirudina (Revasc<sup>®</sup>)<sup>32</sup>, a lepirudina (Refludan<sup>®</sup>)<sup>33</sup> e a bivalirudina (Angiox<sup>®</sup>)<sup>34</sup> são os IDT de administração parentérica comercializados em Portugal. Os dois primeiros compostos ligam-se irreversivelmente à trombina, enquanto a bivalirudina liga-se de forma reversível e, como tal, apresenta um perfil de segurança mais favorável.<sup>24, 31</sup> Estão indicados em situações

específicas como, no caso da bivalirudina, em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina ou, no caso da lepirudina, em doentes submetidos a cirurgia coronária percutânea.<sup>3, 26</sup>

O dabigatrano é um IDT específico, competitivo e irreversível, que é administrado oralmente sob a forma de pró-fármaco (dabigatrano etexilato).<sup>24, 26</sup> É rapidamente absorvido em meio ácido, embora com uma baixa biodisponibilidade, o que faz com que sejam administradas doses relativamente altas. No entanto, o seu longo tempo de semi-vida permite que seja administrado apenas numa toma diária.<sup>23, 26</sup> A conveniência da administração oral, sem necessidade de ajustes individuais da dose e de monitorização da coagulação torna a gestão da terapêutica consideravelmente mais fácil.<sup>23-24</sup> Recentemente comercializado com o nome de Pradaxa<sup>®</sup> (introduzido em Portugal em Maio de 2010), o dabigatrano etexilato tem indicação para a prevenção primária de acontecimentos tromboembólicos venosos em adultos que foram submetidos a artroplastia electiva total da anca ou a artroplastia electiva total do joelho.<sup>35</sup>

### ***1.3.3 Inibidores específicos do factor Xa***

O factor Xa é um alvo atractivo para o desenho de novos anticoagulantes dado que está posicionado no início da via comum de coagulação. Além disso, tem sido proposto que a inibição selectiva de factores de coagulação acima da trombina deva ser uma estratégia antitrombótica altamente efectiva. Por outro lado, os inibidores do factor Xa não inibem directamente a actividade da trombina, o que facilita a hemostase, conduzindo a um perfil de segurança favorável no que diz respeito a hemorragias.<sup>24</sup>

O fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) é um inibidor específico do factor Xa dependente da antitrombina, dado que exerce o seu efeito anticoagulante aumentando a reactividade da antitrombina com o factor Xa. Tem grande biodisponibilidade subcutânea e o seu longo tempo semi-vida permite que seja administrado apenas uma vez por dia. Produz uma resposta anticoagulante previsível, não sendo necessário monitorizar a coagulação.<sup>23-24, 36</sup>

O rivaroxabano (Xarelto<sup>®</sup>) é um inibidor potente, directo e selectivo, do factor Xa que foi introduzido recentemente no mercado (Junho de 2010 em Portugal). Este anticoagulante liga-se ao factor Xa, quer este esteja livre quer esteja ligado no complexo protrombinase (factor Xa e factor Va), bloqueando a interacção deste com a protrombina.<sup>23, 26</sup> É uma molécula pequena, com biodisponibilidade oral elevada (80-100%) e bem tolerada. O início de acção é rápido e semelhante ao das HBPM. Embora interaja com inibidores potentes do citocromo

P450 (CYP) 3A4, o seu potencial para outras interacções medicamentosas é baixo. Os seus efeitos farmacodinâmicos ocorrem em paralelo com os farmacocinéticos, não havendo necessidade de monitorização da coagulação.<sup>23-24, 37-38</sup> Está aprovado para a prevenção do TEV em adultos submetidos a artroplastia electiva da anca ou joelho.<sup>38-39</sup>

### **1.3.4 Antagonistas da vitamina K**

Os antagonistas da vitamina K (AVK), comumente designados por anticoagulantes orais (ACO), são os mais antigos e mais largamente utilizados. O dicumarol foi isolado em 1940, seguindo-se a síntese de compostos cumarínicos relacionados, dos quais a varfarina (Varfine®)<sup>40</sup> é o mais utilizado devido ao seu início e duração de acção previsíveis e biodisponibilidade excelente.<sup>1, 41</sup> Juntamente com o acenocumarol (Sintrom®)<sup>42</sup>, outro derivado cumarínico disponível em Portugal, a varfarina tem sido a base da terapêutica anticoagulante oral há mais de 60 anos.<sup>1, 43</sup> A sua efectividade na prevenção primária e secundária do TEV tem sido demonstrada em ensaios clínicos bem desenhados. Apesar de mais eficazes na prevenção de acidentes tromboembólicos venosos do que arteriais, estão também indicados na prevenção do embolismo sistémico em doentes com próteses de válvulas cardíacas ou fibrilhação auricular, como complemento da profilaxia do embolismo sistémico após enfarte do miocárdio e na redução do risco do enfarte do miocárdio.<sup>43, 1</sup>

### **Mecanismo de acção**

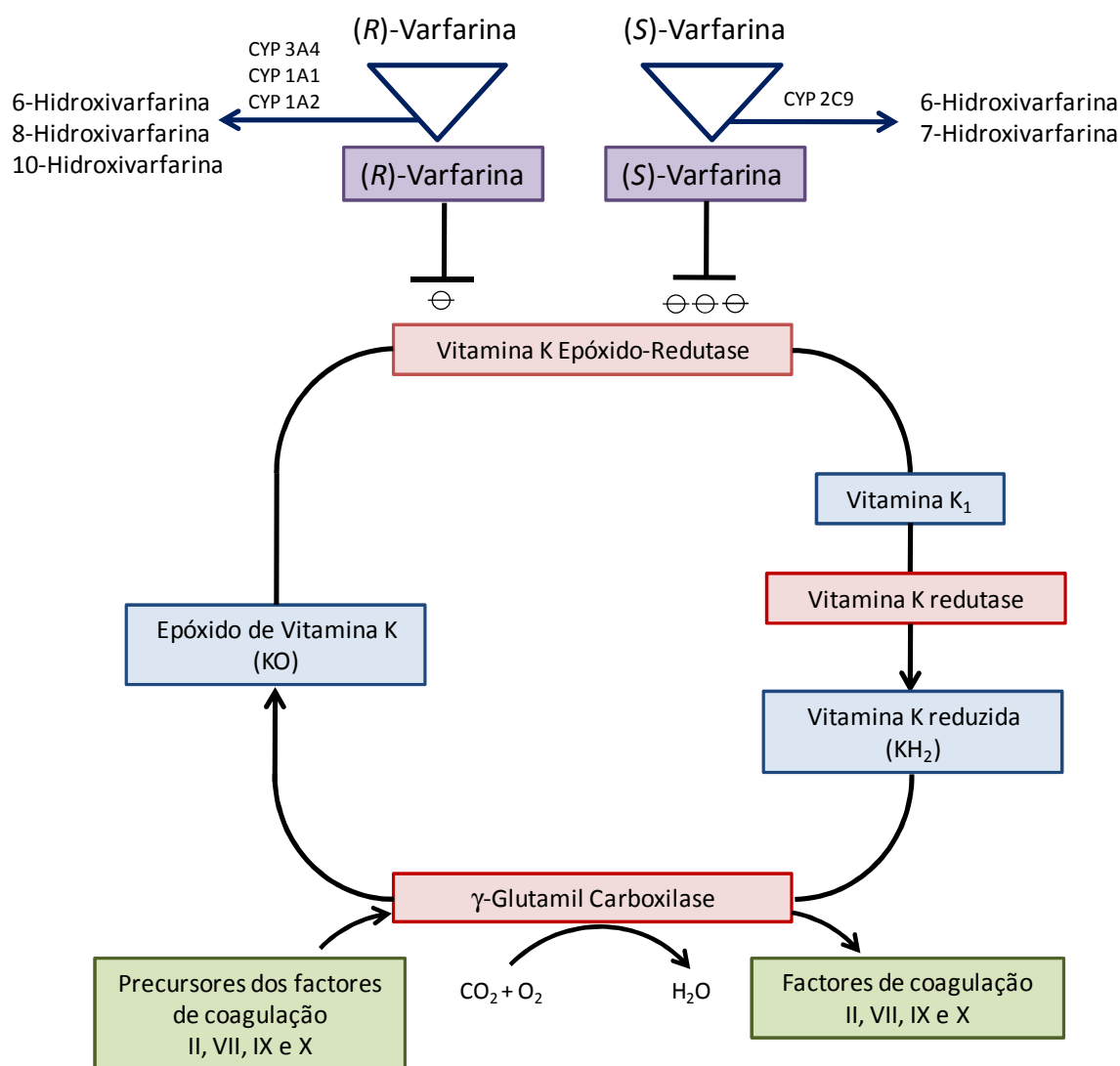
Os AVK produzem o seu efeito anticoagulante ao interferirem com a interconversão cíclica da vitamina K (Figura 6).<sup>43-45</sup>

A vitamina K é um cofactor na carboxilação pós-tradução dos resíduos de glutamato a  $\gamma$ -carboxiglutamato nas regiões N-terminal de várias proteínas, incluindo os factores de coagulação II, VII, IX e X, os quais se tornam biologicamente activos após esta reacção.<sup>43-46</sup>

A carboxilação requer a forma reduzida da vitamina K (KH<sub>2</sub>), oxigénio molecular e dióxido de carbono, e deste processo resulta a oxidação da vitamina KH<sub>2</sub> a epóxido de vitamina K (KO). A vitamina KO é depois reciclada a vitamina KH<sub>2</sub> através de duas etapas de redução. A primeira reduz a vitamina KO a vitamina K<sub>1</sub> (forma natural da vitamina K nos alimentos) e é sensível aos anticoagulantes cumarínicos que inibem fortemente a enzima responsável por



esta redução (vitamina K epóxido-redutase). A segunda etapa, relativamente insensível aos anticoagulantes, reduz a vitamina  $K_1$  a  $KH_2$ .<sup>43-44, 47</sup>



**Figura 6.** Mecanismo de acção dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K.<sup>44, 48</sup>

Desta forma, a terapêutica com AVK leva à depleção da vitamina  $KH_2$ , limitando consequentemente a  $\gamma$ -carboxilação das proteínas coagulantes dependentes da vitamina K e levando o fígado a produzir factores de coagulação alterados.<sup>3, 43-45</sup> No entanto, o efeito anticoagulante dos AVK só é estabelecido quando os factores de coagulação pré-existent são degradados através do seu metabolismo natural, processo que demora 5 a 7 dias.<sup>11, 47</sup>

Além do efeito anticoagulante, os AVK inibem a carboxilação das proteínas S e C que regulam a coagulação, tendo desta forma potencial para exercer um efeito pró-coagulante.<sup>43-44,</sup>

<sup>46-47</sup> No entanto, na maioria das circunstâncias, o efeito anticoagulante dos AVK é dominante.<sup>43, 46</sup>

## Farmacocinética

A varfarina usada clinicamente é uma mistura racémica, sendo o enantiómero *S* cerca de 3 a 4 vezes mais potente que o enantiómero *R*. É geralmente administrada como um sal sódico, rapidamente absorvida a nível gastrointestinal, com uma biodisponibilidade quase de 100% na ausência de comorbilidades e atinge a concentração sanguínea máxima cerca de 90 minutos após administração oral. A varfarina racémica circula, quase na sua totalidade, ligada às proteínas plasmáticas (maioritariamente à albumina), o que contribui para o seu pequeno volume de distribuição, para o seu tempo de semi-vida plasmática longo (36 a 42 horas) e para uma fraca excreção urinária do fármaco inalterado. As concentrações no plasma do feto aproximam-se dos valores maternos, mas não se detecta varfarina activa no leite materno. Acumula-se no fígado, onde os dois isómeros são metabolizados por diferentes vias (Figura 6), dando origem a metabolitos inactivos que são excretados na urina e nas fezes. O CYP2C9 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da (*S*)-varfarina.<sup>3, 40, 43-46</sup>

A farmacocinética do acenocumarol é bastante semelhante à da varfarina, diferenciando-se na semi-vida de eliminação que é maior para a varfarina, o que condiciona uma maior duração do efeito anticoagulante após a suspensão do tratamento.<sup>42, 49</sup>

## Determinantes da dose-resposta

O efeito terapêutico dos AVK varia de indivíduo para indivíduo, dependendo de factores genéticos e ambientais que influenciam a sua farmacocinética e farmacodinâmica.<sup>50</sup> Por outro lado, é comum encontrar indivíduos bastante instáveis no que diz respeito ao controlo da anticoagulação. Esta variabilidade inter e intra-individual dificulta a previsão da dose terapêutica individual e a manutenção de um estado de anticoagulação estável e apropriado, o que aumenta o risco de complicações e torna imperativo o conhecimento dos vários factores predisponentes à instabilidade da resposta.<sup>51</sup>

### *Factores relacionados com as características e estilo de vida dos doentes:*

Apesar de alguns estudos não demonstrarem relação entre a idade e a instabilidade da resposta à terapêutica anticoagulante,<sup>51-52</sup> a idade avançada tem sido associada ao aumento da sensibilidade à varfarina e a reduzidas doses de iniciação e manutenção. Tal poderá estar

relacionado com a diminuição da ingestão ou absorção de vitamina K ou alterações na capacidade de utilização da vitamina K na síntese dos factores de coagulação.<sup>52-54</sup>

Vários estudos sugerem que a mulher requer doses menores de varfarina relativamente ao homem.<sup>54-55</sup>

A etnia influencia a dose de manutenção da varfarina, sendo que os doentes de origem africana necessitam de doses mais elevadas relativamente a outras etnias, fenómeno este de etiologia preferencialmente biológica e não cultural.<sup>53, 55-56</sup>

Beest *et al.* (2002) demonstrou que o índice de massa corporal (IMC) e o nível de actividade física estão associados com o nível de anticoagulação: doentes com um baixo nível de actividade física e doentes com um  $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$  apresentam um risco aumentado de sobre-anticoagulação.<sup>52</sup> No entanto, o efeito do IMC na dose necessária de varfarina não é claro, como evidenciado na literatura.<sup>53-55</sup>

O estado nutricional poderá influenciar a resposta aos AVK sobretudo no que diz respeito aos níveis de vitamina K e de proteína total. Num estudo de Cushman *et al.* (2011), doentes com baixos níveis de vitamina K foram mais sensíveis aos efeitos farmacodinâmicos da varfarina do que doentes com níveis mais elevados de vitamina K armazenada.<sup>57</sup> Desta forma, doentes com potenciais alterações no estado de vitamina K devido a mal-nutrição, reduzida ingestão alimentar devida a doenças crónicas, nutrição parentérica de longa duração, tratamento com antibióticos que alteram a flora gastrointestinal ou síndrome de mal-absorção de lípidos, podem requerer doses inferiores de varfarina durante a fase de iniciação. Além disso, as flutuações da vitamina K na dieta podem ter um impacto substancial na estabilidade do nível de anticoagulação em doentes com terapêutica de manutenção com varfarina.<sup>43-44, 53</sup> O efeito da proteína total na sensibilidade à varfarina deve-se a variações na ligação às proteínas plasmáticas, como no caso de hipoalbuminémia (que poderá também ser indicador de disfunção hepática e síntese reduzida de factores de coagulação) e de dietas de elevado teor proteico e reduzido teor em carboidratos.<sup>53</sup>

Um caso relatado por Evans e Lewis (2005) ilustra o potencial para a interacção entre a varfarina e o tabagismo e sugere que o efeito pode ser significativo se um doente iniciar ou deixar de fumar durante a terapêutica com varfarina.<sup>58</sup> Beest *et al.* (2002) demonstrou que quem nunca fumou tem um risco de resposta excessiva à varfarina superior, relativamente aos fumadores.<sup>52</sup>

O consumo crónico de álcool aumenta a *clearance* hepática da varfarina através da indução de isoenzimas do CYP, o que resulta na necessidade de doses superiores do ACO. A intoxicação aguda com álcool pode aumentar substancialmente o nível de anticoagulação, devido à inibição do metabolismo hepático, com necessidade de redução da dose de varfarina. No entanto, pequenas quantidades de álcool parecem ter um pequeno efeito na maioria dos doentes, excepto se existir uma doença hepática subjacente.<sup>43, 54, 59</sup>

Beest *et al.* (2002) não encontrou associação entre o nível educacional e a sobre-anticoagulação.<sup>52</sup> Por outro lado, a literacia limitada em saúde pode conduzir a uma proporção elevada de casos de instabilidade na resposta aos ACOs, dado o desconhecimento da indicação da terapêutica e da possibilidade de efeitos adversos da varfarina, face à fraca informação e educação fornecida pelos prestadores de cuidados. Por sua vez, o fraco conhecimento sobre a terapêutica tem sido associado à não adesão à terapêutica que, por seu lado, tem sido relacionada com um controlo mais variável da anticoagulação.<sup>51, 60</sup> Em geral, 10 a 26% dos doentes crónicos anticoagulados não são aderentes, sendo seis vezes mais provável o esquecimento das tomas do que tomas duplicadas, o que põe estes doentes em risco de sub-anticoagulação e tromboembolismo.<sup>61-62</sup> Os doentes não aderentes partilham características distintivas: jovens, sexo masculino, sem episódio tromboembólico prévio, sem médico habitual ou descontentes com o seu médico.<sup>63</sup>

#### *Factores relacionados com comorbilidades:*

A alteração da resposta à varfarina está bem documentada na doença hepática.<sup>64-66</sup> A hipoalbuminémia, a diminuição da síntese de factores de coagulação e o metabolismo reduzido da varfarina contribuem para uma sensibilidade aumentada ao ACO, o que exige doses inferiores no início do tratamento e monitorizações mais frequentes no doente hepático.<sup>53</sup>

Apesar da varfarina ser primariamente metabolizada pelo CYP, doentes com doença renal moderada a grave requerem uma dose menor do ACO, o que pode ser explicado pela presença de factores inibitórios, presentes na urémia, que medeiam a regulação negativa do CYP2C9.<sup>53, 67</sup>

As disfunções da tiróide alteram também a resposta aos anticoagulantes cumarínicos. No hipertiroidismo, a resposta à varfarina está aumentada, possivelmente devido ao aumento,

provocado pela D-tiroxina, da afinidade da varfarina para os seus receptores no fígado, o que diminui a produção dos factores de coagulação. O aumento do catabolismo destes factores é outro potencial mecanismo para a resposta no hipertiroidismo, enquanto a diminuição do catabolismo é o principal mecanismo proposto para a diminuição da resposta aos ACOs no hipotiroidismo.<sup>53, 65</sup>

Apesar dos poucos dados disponíveis na literatura, a insuficiência cardíaca congestiva tem sido associada à exacerbação da resposta à varfarina, sendo a congestão hepática um possível mecanismo para este efeito.<sup>53, 65-66</sup>

Os doentes com malignidade apresentam maior dificuldade no controlo dos níveis de anticoagulação, o que se pode dever ao uso de quimioterapia, flutuações na ingestão de vitamina K, interrupções da terapêutica, disfunções hepáticas, mucosite e diarreia, e ao estado de hipercoagulabilidade induzido pelo próprio cancro.<sup>65, 68</sup>

O comprometimento da absorção intestinal, como por exemplo na diarreia, pode levar a um défice de vitamina K resultando numa resposta aumentada à varfarina.<sup>65-66</sup>

Apesar da existência de poucos dados em humanos, dois estudos sugerem uma associação entre a febre e uma resposta anticoagulante excessiva.<sup>66, 69</sup>

### *Factores relacionados com a farmacogenética*

Os principais factores genéticos que contribuem para a variabilidade da resposta à varfarina são o polimorfismo do CYP2C9, o polimorfismo da vitamina K epóxido-redutase, a mutação do propéptido do factor IX e a alteração da afinidade do receptor hepático da varfarina.<sup>45</sup>

Dado o papel do CYP2C9 no metabolismo da (S)-varfarina, os seus polimorfismos afectam marcadamente a *clearance* da varfarina e consequentemente as doses requeridas. Os doentes com as variantes genéticas mais comuns do CYP2C9 requerem doses inferiores do ACO, um maior tempo para atingirem a dose estável e apresentam um risco superior de sobre-anticoagulação e hemorragia grave.<sup>70-71</sup>

Os polimorfismos da vitamina K epóxido-redutase não afectam a *clearance* da varfarina, mas sim o ciclo da vitamina K, sendo que os doentes com as variantes genéticas mais comuns

apresentam também necessidades de doses inferiores do ACO durante a terapia a longo-termo.<sup>70-71</sup>

Schwarz *et al.* (2008) concluiu que na fase inicial da anticoagulação, as variantes genéticas da vitamina K epóxido-redutase são um determinante *major* de variabilidade inter-individual na sensibilidade à varfarina, enquanto as variantes do CYP2C9 parecem ter influência limitada.<sup>71</sup> No estudo de Sconce *et al.* (2005) os dois polimorfismos referidos, a idade e a altura do doente surgiram como sendo responsáveis por aproximadamente 55% da variabilidade da resposta à varfarina.<sup>70</sup>

A alteração de afinidade do receptor hepático da varfarina provoca uma resistência genética à varfarina, na qual são necessárias doses 5 a 20 vezes superiores do que a média para o efeito anticoagulante ser atingido.<sup>44-45</sup>

Doentes com mutações no propéptido do factor IX apresentam um decréscimo da actividade deste factor para 1-3%, enquanto os níveis de actividade dos outros factores de coagulação decrescem para 30-40% do valor normal, quando tratados com anticoagulantes cumarínicos. Apesar de incomuns, estas mutações são descritas como causa de hemorragia com doses mínimas.<sup>44</sup>

#### *Factores relacionados com interacções:*

A resposta anticoagulante à varfarina é influenciada por interacções fármaco-fármaco, fármaco-suplemento alimentar e fármaco-alimento. Apesar do verdadeiro mecanismo de interacção quase sempre permanecer desconhecido, as interacções da varfarina geralmente enquadram-se em uma de duas categorias: farmacocinética ou farmacodinâmica.<sup>72-73</sup> As interacções farmacocinéticas são aquelas que envolvem o metabolismo da varfarina e resultam em alterações do nível de anticoagulação, enquanto as interacções farmacodinâmicas resultam de um efeito aditivo ou sinérgico, não influenciando as concentrações plasmáticas de varfarina e não alterando necessariamente o estado de anticoagulação.<sup>72, 74</sup>

O efeito anticoagulante da varfarina é diminuído por fármacos que inibem a sua absorção (ex: colestiramina, sucralfato), aceleram o metabolismo do fármaco por indução do CYP (ex: carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) ou aceleram a síntese de factores de coagulação (ex: fitomenadiona). Por outro lado, o efeito anticoagulante da varfarina pode ser potenciado

por fármacos que inibem o metabolismo hepático da varfarina através da inibição do CYP (ex: amiodarona, cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, fluconazol, fluvastatina, fluvoxamina, metronidazol, omeprazol), deslocam as proteínas plasmáticas (ex: sulfassalazina), aumentam o catabolismo dos factores de coagulação (ex: levotiroxina) ou diminuem a vitamina K produzida pela flora bacteriana intestinal (antibióticos de largo espectro). O efeito anticoagulante é também aumentado quando a varfarina é combinada com fármacos que afectam a função plaquetária e que por si só aumentam o risco de hemorragia (ex: anti-inflamatórios não-esteróides, incluindo os selectivos da ciclooxigenase 2, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, dipiramidol).<sup>47, 73-75</sup> Exemplos menos óbvios são os inibidores da recaptação da serotonina pela sua acção anti-plaquetária, e as benzodiazepinas de longa duração que, pelo risco de quedas, aumentam o risco hemorrágico no idoso.<sup>47</sup>

Em doentes que iniciam a terapêutica com um destes fármacos, deve ser considerado o uso de medicação alternativa com menos interacções potenciais com a varfarina. Quando é necessário o uso de uma estatina, a opção deverá ser a pravastatina dado que é metabolizada em menor extensão pelo CYP3A4 do que a sinvastatina, a lovastatina e a atorvastatina e não é metabolizada pelo CYP2C9 como a fluvastatina.<sup>72</sup> Apesar de alguns estudos sugerirem uma moderada potenciação da varfarina, o paracetamol é o analgésico de escolha, dado que os anti-inflamatórios não-esteróides devem ser sempre evitados, a menos que o benefício suplante o risco hemorrágico.<sup>73, 76-77</sup>

Os mecanismos pelos quais um grande número de suplementos alimentares interage com a varfarina são semelhantes aos referidos anteriormente para as interacções medicamentosas. Alguns suplementos afectam a absorção de varfarina (ex: cascara sagrada, aloé), inibem (ex: alho, valeriana, unha de gato) ou induzem o CYP (ex: ginseng, hipericão), inibem ou diminuem a agregação plaquetária (ex: alho, ginkgo biloba, ginseng, vinpocetina, vitamina E), potenciam o efeito anticoagulante por conterem derivados cumarínicos (ex: camomila) ou por mecanismos ainda não elucidados (ex: glucosamina e condroitina, coenzima Q10, soja).<sup>72, 75</sup>

Num estudo de Wittkowsky *et al.* (2007), realizado nos Estados Unidos, observou-se que 31% dos doentes a tomar varfarina tomavam simultaneamente um ou mais suplementos alimentares, dos quais a maioria interagiu com a varfarina. Por outro lado, 35% dos doentes afirmaram que nunca um profissional de saúde discutiu com eles a possibilidade de interacções entre produtos naturais e a varfarina.<sup>78</sup>

Por último há a considerar as interações entre a varfarina e os alimentos ricos em vitamina K. As fontes primárias de vitamina K contida nos alimentos são os vegetais verdes escuros (ex: brócolos, grelos, espinafres, couve) e os óleos (especialmente o óleo de canola, o óleo de soja e o azeite). Outros vegetais, como a couve-flor, couve-de-bruxelas, o repolho e o nabo, apresentam igualmente um conteúdo elevado de vitamina K e como tal interagem também com os AVK. Os óleos para além de constituírem uma fonte desta vitamina, aumentam também a sua absorção nos alimentos. Quando o consumo de vitamina K se torna excessivo comparativamente ao aporte usual do doente, é observada uma diminuição do nível de anticoagulação. Como tal recomenda-se a manutenção de um consumo constante destes alimentos.<sup>75</sup>

Quando um fármaco, suplemento alimentar ou alimento rico em vitamina K é adicionado, descontinuado ou usado intermitentemente durante a terapêutica com varfarina, a frequência de monitorização da anticoagulação deverá ser aumentada, durante as duas semanas seguintes, de forma a detectar com antecedência qualquer alteração e assim permitir o ajustamento da dose antes do desenvolvimento de um efeito adverso.<sup>72-73</sup>

### Efeitos secundários e contra-indicações

A hemorragia é o principal efeito adverso dos ACOs. Esta é geralmente classificada em *minor* e *major*, sendo que a hemorragia *major* inclui os episódios fatais ou que põe a vida em risco (como a hemorragia intracranial ou retroperitoneal) e os episódios que conduzem a hospitalização e/ou transfusão sanguínea.<sup>43, 79</sup>

A incidência de hemorragia *major* nos doentes de todas as idades tratados com AVK varia entre 1.2 a 7.4% doentes por ano, em diferentes estudos. As hemorragias *minor* são mais comuns, com uma incidência anual de 2 a 24 episódios por 100 doentes, sendo as mais frequentes as gastrointestinais e urinárias.<sup>79-80</sup>

O risco de desenvolver hemorragia *major* devido a anticoagulação a longo termo é influenciado tanto por factores de risco relacionados com o doente como relacionados com o tratamento. Aos factores de risco já referidos que aumentam a sensibilidade à varfarina, acrescem ainda a hipertensão (especialmente se não controlada), doença cerebrovascular prévia, enfarte do miocárdio recente, história de hemorragia e anemia grave<sup>43, 59, 79-80</sup> Para além das doenças e medicação concomitantes serem mais comuns no idoso, características



como o risco de quedas, nível educacional sobre a varfarina, problemas sensoriais, mobilidade, e estatuto residencial (sozinho, com familiares, lar, prestador de cuidados) podem contribuir para o risco aumentado de hemorragias neste grupo.<sup>79</sup> No entanto, os indivíduos que são bons candidatos para a terapêutica ACO não devem deixar de a fazer devido à idade, mas antes devem ser cuidadosamente monitorizados.<sup>43</sup>

Relativamente aos factores de risco para hemorragia relacionados com o tratamento, há a considerar a duração da terapêutica ACO, a intensidade e a estabilidade da anticoagulação. O risco cumulativo de hemorragia está directamente relacionado com a duração da terapêutica que deve ser adaptada de acordo com a indicação e a presença ou ausência de factores de risco tromboembólicos e/ou hemorrágicos. Durante os primeiros três meses após a introdução do AVK o risco hemorrágico é superior. Apesar de existir uma forte relação entre a estabilidade da anticoagulação (tempo dentro do intervalo terapêutico) e o risco de hemorragia ou episódios tromboembólicos, a intensidade do tratamento é o factor mais importante para o risco hemorrágico, sendo que este aumenta marcadamente quando a razão normalizada internacional (INR) é superior a 4.<sup>43, 79</sup>

Os efeitos adversos não hemorrágicos mais relevantes são as complicações trombóticas agudas, como a necrose cutânea que ocorre em 0.01 a 0.1% dos utilizadores de varfarina.<sup>43, 81</sup> Apesar da baixa incidência, é potencialmente fatal, com uma razão de mortalidade de aproximadamente 15%.<sup>81</sup> Ocorre entre o 3º e o 10º dia após o início da terapêutica, manifestando-se com lesões, mais frequentes no tecido da mama, pénis, coxa e nádegas, provocadas por trombose a nível da microcirculação cutânea e que, em última análise, resultam em necrose tecidular.<sup>80-81</sup> Este efeito tem sido associado a deficiência hereditária em proteína C e, menos comumente, em proteína S, apesar de poder ocorrer em indivíduos sem défices nestas proteínas.<sup>43, 45, 81</sup> Os doentes devem ser tratados com proteína C (plasma fresco) e devem reiniciar a terapêutica com doses baixas de varfarina, sobrepostas a doses terapêuticas de heparina até a dose terapêutica de varfarina ser gradualmente atingida.<sup>43, 82</sup>

Os AVK estão contra-indicados na hipersensibilidade aos derivados cumarínicos, em indivíduos com hemorragia activa ou em situações em que o risco de hemorragia seja superior ao possível benefício clínico (ex: úlcera péptica, feridas graves, diátese hemorrágica, endocardite bacteriana, insuficiência renal, hepática ou hipertensão grave, cirurgia ao sistema nervoso central, ocular ou cirurgia traumatizante com extensa exposição de tecidos), na

gravidez e em doentes incapazes de colaborar não vigiados (ex: doentes senis não vigiados, alcoólicos e doentes com perturbações psiquiátricas).<sup>40, 42</sup>

## Monitorização

Dado que a margem terapêutica é estreita e a variabilidade da resposta à terapêutica ACO é muito elevada, torna-se necessário recorrer a um controlo regular e cuidado, no sentido de assegurar os níveis de anticoagulação adequados.<sup>45</sup>

O tempo de protrombina (TP) é o teste mais utilizado para a monitorização da anticoagulação oral. Esta determinação traduz a actividade dos factores II, VII e X, em graus dependentes das suas respectivas semi-vidas e da sua importância relativa na formação de fibrina.<sup>43-44</sup>

O TP determina-se adicionando cálcio e tromboplastina ao plasma citratado.<sup>43-44</sup> O termo tromboplastina refere-se a um extracto de tecido, usualmente dos pulmões, cérebro ou placenta, que contem tanto o factor tecidular como os fosfolípidos necessários à activação do factor X pelo factor VII. A tromboplastina varia no seu grau de resposta aos efeitos anticoagulantes da varfarina, dependendo da sua fonte, conteúdo em fosfolípidos e da sua preparação.<sup>44</sup> O reconhecimento da existência destas diferenças entre as várias tromboplastinas existentes no mercado e a consequente imprecisão da monitorização através do TP, expresso em segundos, motivou o desenvolvimento de um sistema de uniformização, com a expressão dos resultados em razão normalizada internacional (INR).<sup>45</sup> Este modelo, criado em 1982, é hoje em dia usado para standardizar os resultados, através da aplicação da seguinte fórmula:

$$INR = \left( \frac{PT \text{ do doente}}{PT \text{ normal médio}} \right)^{ISI},$$

sendo que o ISI corresponde ao índice de sensibilidade internacional da tromboplastina, que traduz o grau de resposta do extracto utilizado.<sup>43-44</sup>

A segurança e a eficácia da terapêutica com AVK são dependentes da manutenção do INR dentro da margem terapêutica, que corresponde aos valores de INR que conduzem a um menor risco hemorrágico e tromboembólico.<sup>83-84</sup> O intervalo terapêutico varia consoante a indicação clínica para a qual o ACO é usado, sendo na maioria dos casos de 2-3. A excepção mais comum são os doentes portadores de determinados tipos de válvulas cardíacas mecânicas, para os quais o alvo terapêutico é de 2.5-3.5.<sup>44, 85-87</sup> Desta forma, pode-se dizer

que o objectivo da terapêutica ACO é, administrando a dose efectiva mais baixa do fármaco, manter o INR dentro da margem terapêutica durante o máximo tempo possível.<sup>84</sup>

Segundo as *guidelines* do *American College of Chest Physicians*, a varfarina deve ser iniciada com uma dose de 5-10 mg/dia durante 1 ou 2 dias, devendo as doses seguintes ser baseadas no valor do INR.<sup>43</sup> No entanto, alguns estudos demonstram que uma dose de 5 mg/dia permite mais facilmente atingir um INR terapêutico, em 3 a 5 dias, do que uma dose de carga de 10 mg/dia que, por sua vez, resulta normalmente em valores de INR supratrapêuticos.<sup>84-85</sup> Caso seja necessária uma rápida anticoagulação, deve ser administrada uma dose inicial de heparina ou HBPM, sobreposta à varfarina, que deve ser descontinuada quando o INR se mantiver num nível terapêutico durante 2 dias.<sup>84</sup>

O *American College of Chest Physicians* recomenda que a monitorização do INR seja iniciada após a administração de 2 ou 3 doses do ACO, sugerindo uma periodicidade de monitorização não superior a 4 semanas após estabilização da dose.<sup>43</sup> Por seu lado, o *College of American Pathologists* recomenda que o INR seja avaliado pelo menos 4 vezes durante a primeira semana e depois menos frequentemente, dependendo da sua estabilidade.<sup>88</sup> Jaffer and Bragg (2003) sugerem que a monitorização seja feita diariamente ou em dias alternados até o alvo terapêutico ser atingido durante 2 dias consecutivos, após os quais a monitorização deve ser espaçada de 3 a 5 dias. Quando o INR se apresentar estável durante 1 semana, a periodicidade de monitorização passa a ser semanal. Após 2 a 3 semanas, se o valor de INR se mantiver dentro da margem terapêutica, o intervalo de monitorização pode ser aumentado para 4 semanas.<sup>85</sup>

Quando o INR se encontra fora do intervalo terapêutico é necessária uma avaliação completa do doente, devendo avaliar-se a dose prévia, os valores de INR anteriores e se algum factor na condição do doente ou no seu regime foi alterado. Na maioria dos casos, torna-se necessário um ajuste da dose, que deverá ser de 5 a 20% da dose semanal. Alguns autores recomendam que a dose deve ser alterada quando dois valores consecutivos de INR são superiores ou inferiores à margem terapêutica em 0.3 unidades, enquanto outros consideram o ajuste assim que dois valores consecutivos estejam fora desse intervalo.<sup>85</sup>

Existem vários modelos de monitorização: a monitorização convencional, efectuada pelo médico assistente; a monitorização em clínicas de anticoagulação, efectuada por médicos ou

farmacêuticos especializados; a auto-monitorização, efectuada pelo doente (auto-gestão) ou pelo doente juntamente com o médico (auto-teste).<sup>89-90</sup>

A monitorização convencional é realizada pelo médico assistente do doente. Trata-se de um processo demorado, em que os doentes se deslocam a um laboratório ou hospital para colheita do sangue por punção venosa. Alternativamente, a amostra sanguínea pode ser colhida nos centros de saúde e transportada para o laboratório hospitalar. O doente tem que esperar que a determinação do INR seja feita e o seu médico contactado, normalmente via telefone, para ajuste da dose e marcação do teste seguinte.<sup>86, 91</sup>

A monitorização da terapêutica ACO nem sempre está bem estruturada nos cuidados primários. A maioria dos médicos não são suportados por ferramentas tecnológicas para documentar a monitorização do doente, detectar interações e tomar decisões sobre o ajuste da dose. Por outro lado, a colaboração interprofissional é mínima. Apesar da qualidade do controlo ser elevada, esta poderia ser óptima se houvesse a possibilidade de uso de suporte informático adequado, a colaboração com enfermeiros, farmacêuticos comunitários e médicos especialistas, e um contacto pessoal com o doente, muitas vezes feito apenas por pessoal administrativo, quando o ajuste de dose é necessário.<sup>92</sup>

Em vários países, o controlo da terapêutica ACO é feito em centros especializados (consultas ou clínicas de anticoagulação), multidisciplinares, vocacionados para a monitorização dos doentes e geralmente incluídos num contexto hospitalar. As chamadas clínicas de anticoagulação têm uma dupla missão: assegurar a educação e informação do doente de acordo com um programa estruturado e adaptado a cada caso, assim como planificar a monitorização laboratorial do tratamento (ajuste das doses e periodicidade do controlo), o que pode ser feito com a utilização ou não de programas informáticos especificamente desenvolvidos para o efeito.<sup>93, 94</sup> Uma extensa educação e uma boa comunicação são formas de maximizar a adesão e otimizar a monitorização da varfarina.<sup>89</sup>

Vários estudos demonstram uma clara vantagem na gestão da terapêutica ACO através das clínicas de anticoagulação, comparativamente aos cuidados de saúde primários, quer em termos de redução significativa do número de complicações hemorrágicas e tromboembólicas, quer a nível da relação custo-efectividade.<sup>89, 92-93, 95-96</sup>

Em Portugal, a monitorização da anticoagulação é realizada maioritariamente por clínicas de anticoagulação, associadas a um serviço hospitalar, e pelo médico assistente do doente. O

estudo de Barreira *et al.* (2004), que decorreu nos hospitais de Santa Cruz, Distrital de Faro e São Teotónio, concluiu que as clínicas de anticoagulação são uma forma de monitorização que parece traduzir-se em benefícios óbvios na eficácia do controlo, com uma maior proporção de doentes anticoagulados com níveis de INR desejados.<sup>93</sup>

Existem estudos que demonstram que um modelo cooperativo entre o médico assistente e as clínicas de coagulação pode estar associado a um controlo óptimo do INR. Neste modelo os doentes são inicialmente seguidos por farmacêuticos em clínicas de anticoagulação e transferidos para o médico assistente quando o regime terapêutico é estabilizado.<sup>92, 97</sup>

Os coagulómetros portáteis, introduzidos nos anos 80, vieram revolucionar o processo de monitorização, permitindo testar o INR fora do laboratório, a partir de uma gota de sangue capilar. Para além do uso fácil e rápido, vários estudos demonstram uma exactidão comparável ao método laboratorial *standard*.<sup>83, 98-99</sup> Por outro lado, o uso destes dispositivos portáteis pelo prestador de cuidados ganha a preferência dos doentes, dado que recebem um *feedback* imediato, o tempo de espera é inferior, têm menos dor e a dificuldade em obter a amostra sanguínea é menor através da punção digital.<sup>91</sup>

O terceiro modelo de monitorização é a auto-monitorização. A um nível mais simples, o doente é responsável por testar o seu INR (auto-teste), usando uma amostra de sangue capilar e um coagulómetro portátil. No entanto, este deve contactar um profissional de saúde para um aconselhamento específico (ajuste de dose apropriado e intervalo de monitorização).<sup>86, 90</sup> Os doentes em auto-teste devem começar por receber uma sessão de educação, que deve envolver não só o doente mas também membros da família e outros prestadores de cuidados de saúde, e que deve focar sobretudo o funcionamento e a calibração do dispositivo, a técnica para obtenção da amostra de sangue e a resolução de problemas.<sup>90</sup> Outra opção é o doente testar o seu INR e ser também o responsável pelo ajuste de dose e periodicidade do teste (auto-gestão), de acordo com escalas de dose pré-determinadas e após treino adequado. Apesar de esta ser a estratégia mais autónoma, os doentes em auto-gestão dão previamente um consentimento informado e um profissional de saúde deve permanecer clinicamente responsável por eles.<sup>83, 86, 90, 98, 100</sup>

A auto-monitorização oferece uma maior comodidade ao doente, pode potencialmente aumentar a adesão à terapêutica ACO, atribui maior responsabilidade ao doente e facilita uma monitorização mais apertada em doentes com dificuldade em se deslocarem ao laboratório ou

clínica, especialmente naqueles que necessitam de ajustes mais frequentes da dose de varfarina.<sup>90, 98, 101</sup> Por outro lado, vários estudos demonstram que este modelo constitui uma alternativa segura e fiável, em alguns casos até mesmo superior, ao modelo convencional e às clínicas de anticoagulação, com os doentes a monitorizar mais vezes o INR, com menos episódios tromboembólicos e hemorrágicos, e com uma melhor qualidade da anticoagulação (maior percentagem de valores dentro da margem terapêutica, mais tempo passado dentro desse intervalo e menor desvio do alvo terapêutico).<sup>86, 98, 100, 102-104</sup>

No entanto, a auto-monitorização não é viável para todos os doentes e, como tal, a selecção dos candidatos para este modelo de controlo é a chave para o seu sucesso.<sup>90</sup> As características que fazem dos doentes bons candidatos são: capacidade física e cognitiva suficiente para seguir as *guidelines* do programa, capacidade de leitura e escrita adequadas para documentar os resultados do INR e seguir as recomendações, acuidade visual para a leitura no visor do coagulómetro, fracos acessos venosos, dificuldade na deslocação ao laboratório ou clínica, frequente necessidade de ajuste de dose, alto risco de hemorragia, interacções medicamentosas múltiplas, amplas flutuações de resposta ao ACO, indicação da anticoagulação a longo-prazo, disposição para receber educação e treino adequado.<sup>86, 90</sup> Como principais barreiras à implementação da auto-monitorização, contam-se o custo elevado do coagulómetro e das tiras reactivas, o baixo conhecimento de que este tipo de controlo é uma opção, e a fraca interacção com o *staff* clínico.<sup>105</sup>

### **Intervenção do farmacêutico comunitário na anticoagulação oral**

O papel do farmacêutico na gestão da terapêutica anticoagulante oral, particularmente em clínicas de anticoagulação e meio hospitalar, tem sido foco de vários estudos que identificam claramente uma oportunidade para os farmacêuticos prestarem um serviço de valor acrescentado nesta área.<sup>91, 106-111</sup> No entanto, apesar da proximidade com os doentes e o facto do farmacêutico comunitário constituir o profissional de saúde que dispensa os ACOs ao longo do tratamento em ambulatório, relativamente poucos estudos têm sido conduzidos em farmácias comunitárias.

Knowlton *et al.* (1999) publicou um estudo observacional em que avaliou o impacto da educação e monitorização da anticoagulação em farmácias comunitárias nos Estados Unidos. A intervenção farmacêutica consistiu na avaliação do doente (incluindo a adesão aos regimes

prescritos), alterações na medicação (incluindo medicamentos prescritos e não prescritos e suplementos alimentares), alterações na dieta e consumo de álcool, avaliação de efeitos adversos, medição do INR através de coagulómetro portátil e avaliação da necessidade de alterações da dose da varfarina. Este estudo concluiu que as farmácias comunitárias podem efectivamente implementar programas de educação e monitorização da anticoagulação, dado que demonstrou que conseguem manter 75% dos valores de INR dentro do intervalo terapêutico.<sup>112</sup>

Num estudo retrospectivo, Holden e Holden (2000) demonstraram que um serviço de anticoagulação inserido na comunidade e gerido por farmacêuticos é pelo menos tão efectivo como o mesmo serviço prestado por médicos de clínica geral. A proporção de resultados do INR dentro da margem terapêutica e a periodicidade de monitorização foi superior para os farmacêuticos, o que fundamenta as vantagens deste novo serviço.<sup>113</sup>

Jackson *et al.* (2004) descreveu 3 casos de sucesso de monitorização da anticoagulação assistida por farmacêuticos comunitários em meio rural, onde uma das barreiras ao uso da varfarina é o fraco acesso a serviços para monitorização do INR.<sup>114</sup> O mesmo autor desenvolveu um estudo, publicado em 2005, com o objectivo de avaliar o envolvimento do farmacêutico comunitário na monitorização da anticoagulação em meio rural e a sua aceitação pelos doentes e médicos de família. A qualidade do serviço prestado pelas farmácias foi classificada como bom ou excelente pela quase totalidade dos doentes. A maioria dos doentes indicou que a monitorização na farmácia os ajudou a lidar de forma mais eficaz com a sua terapêutica anticoagulante, mas que a impossibilidade dos farmacêuticos ajustarem a dose de varfarina se torna uma barreira à utilização do serviço. Aproximadamente 1/3 dos doentes indicaram que gostariam de ter recebido mais informação sobre a varfarina, pelo que deveriam ser implementados nas farmácias programas estruturados de educação, de forma a complementar a monitorização do INR. De sublinhar que a maioria dos doentes disse estar preparada para pagar o serviço se este se tornasse regular, sendo que alguns expressaram que o governo deveria suportar este tipo de monitorização. O estudo foi bem recebido pelos farmacêuticos, sendo que, das 22 farmácias convidadas, 16 concordaram em colaborar. No entanto, destas, 3 farmácias não realizaram qualquer teste devido à falta de tempo para implementar o serviço ou à possibilidade de um fraco interesse por parte dos doentes. Os farmacêuticos participantes sentiram confiança em fornecer este tipo de serviço e acharam ser de grande valor para os doentes, nomeadamente pelo incremento da adesão à varfarina. A

maioria das observações feitas por parte dos farmacêuticos reflectiu o bom *feedback* dos doentes, questões relacionadas com a necessidade de treino e tempo para prestar o serviço, e questões relacionadas com a remuneração. Apesar de, em média, a avaliação do serviço por parte dos médicos ser positiva, na sua maioria, não consideraram úteis as sugestões dos farmacêuticos, o que pode reflectir a barreira entre os médicos de família e os farmacêuticos relativamente à invasão dos serviços farmacêuticos no território da prática clínica tradicional.<sup>115</sup>

No final do estudo de Buhagiar *et al.* (2009), os doentes ficaram satisfeitos com a prestação da monitorização do INR pelos farmacêuticos comunitários, estando a maioria disposta a pagar uma média de 6€ pelo serviço. Por outro lado, dos 40 farmacêuticos participantes apenas 1 já prestava o serviço, 10 ficaram interessados em implementá-lo com um custo médio de 9€, enquanto os restantes não se mostraram dispostos na sua implementação maioritariamente devido ao custo elevado. Buhagiar *et al.* (2009) concluiu que vale a pena considerar a possibilidade do governo subsidiar a monitorização do INR pelos farmacêuticos comunitários, que estarão aptos não só para monitorizar o INR, mas para providenciar aconselhamento aos doentes que estão a receber terapia ACO no Sistema Nacional de Saúde de Malta.<sup>116</sup>

Mais recentemente, Stafford *et al.* (2011) publicou um estudo cujo objectivo foi desenvolver e implementar um programa sustentável para permitir uma lenta transição dos doentes anticoagulados do meio hospitalar para a comunidade, visto que no período pós-alta hospitalar as flutuações do INR são superiores, requerendo uma monitorização mais frequente, o que muitas vezes se torna um desafio devido a limitações físicas e de mobilidade. Neste estudo, os doentes anticoagulados com alta hospitalar foram referenciados para receber acompanhamento de um farmacêutico acreditado, em casa, durante os primeiros 8 a 10 dias. As visitas do farmacêutico envolveram uma revisão da medicação e resolução de qualquer problema relacionado com esta, educação sobre a terapêutica ACO e monitorização do INR com coagulómetro portátil. Este serviço foi de natureza colaborativa, facilitado pela farmácia comunitária do doente, com os resultados da monitorização do INR e a necessidade de ajuste de dose a serem discutidos com o médico de família. Os autores esperam que este estudo suporte a implementação do programa como um novo serviço das farmácias comunitárias na Austrália.<sup>117</sup>



Na realidade, o farmacêutico pode contribuir de forma significativa para a saúde do doente sob terapêutica ACO educando-o, informando-o sobre os riscos associados à terapêutica, os sinais de efeitos adversos, as potenciais interações com medicamentos, suplementos e alimentos, promovendo a adesão, monitorizando os valores de INR ou mesmo implementando programas de Cuidados Farmacêuticos nesta área.

## **CAPÍTULO 2**

### **ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTICOAGULANTES ORAIS EM PORTUGAL CONTINENTAL**

---

## 2.1 Introdução

A utilização de medicamentos, em qualquer comunidade, depende de múltiplos factores:

- perfil de prescrição, que é condicionado por determinantes de natureza social, cultural, económica, promocional e administrativa;
- disponibilidade do medicamento, relacionada com a Autorização de Introdução no Mercado, com a comercialização e a não existência de rupturas no fornecimento;
- aspectos regulamentares, como o estatuto do medicamento em relação à dispensa (se sujeito ou não a receita médica obrigatória);
- preço e regime de comparticipação (comparticipado ou não pelo Estado, e escalão de comparticipação), cuja influência depende do nível socio-económico da população;
- existência de *guidelines* que integrem ou excluam o medicamento;
- determinantes culturais da população, como crenças associadas a determinados medicamentos que condicionam a adesão do doente ao tratamento;
- frequência do problema de saúde.<sup>118</sup>

O uso racional de um medicamento num determinado doente implica a prescrição bem documentada, na sua dose óptima, juntamente com a correcta informação, a um preço acessível. Sem o conhecimento de como os fármacos são prescritos e usados, torna-se difícil iniciar uma discussão sobre o uso racional de medicamentos ou sugerir medidas para melhorar os hábitos de prescrição.<sup>119</sup> Desta forma, os estudos de utilização de medicamentos (EUM) surgem como estudos farmacoepidemiológicos que têm como objectivo facilitar o uso racional do medicamento na comunidade, através da caracterização dos padrões de utilização e da análise de factores que possam condicionar um uso inapropriado, promovendo a segurança e efectividade do medicamento.<sup>119-121</sup>

Em 1997 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu os EUM como tendo o objectivo de avaliar a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos numa comunidade, com particular atenção para as consequências médicas, sociais e económicas.<sup>119</sup>

Os EUM permitem caracterizar a forma como os medicamentos estão a ser utilizados, designadamente através da:

- estimativa do número de doentes expostos a uma terapêutica específica num determinado período de tempo, permitindo assim estimar prevalências e incidências;

- descrição da tendência de utilização de medicamentos, permitindo comparações ao longo do tempo ou entre diferentes locais (por exemplo entre países, regiões, comunidade ou hospital);
- comparação da utilização de um determinado medicamento com a utilização de alternativas terapêuticas;
- comparação do padrão de utilização de um determinado medicamento com a utilização preconizada por *guidelines*;
- avaliação do impacto de alterações regulamentares na utilização de medicamentos.<sup>119</sup>

Os EUM podem recorrer a informação disponível em bases de dados administrativas, comerciais ou clínicas, assim como a estudos epidemiológicos realizados para o efeito. No entanto, maioritariamente, os dados sobre consumo de medicamentos são recolhidos com fins administrativos ou comerciais, pelo que são expressos em termos de custo ou volume de vendas (unidades ou peso), que embora úteis para comparar o impacto económico do uso do medicamento, não fornecem informação sobre a exposição de uma determinada população.<sup>122</sup>

Tendo em conta a importância da avaliação comparativa do uso de medicamentos entre diferentes regiões e países, e dado que as fontes e a forma da informação varia entre eles, foi criada uma unidade de medida designada por dose diária definida (DDD). A DDD diz respeito à dose média de um determinado medicamento, para a sua indicação principal, usada para o tratamento de um adulto estabilizado, e pode conduzir a uma estimativa aproximada da proporção de pessoas ou doentes que, numa população, são eventualmente tratados com um determinado medicamento.<sup>119, 121, 123</sup>

Considerada outro avanço metodológico importante, a adopção da classificação ATC (Anatómica-Terapêutica-Química) veio também contribuir para que a comparação internacional do uso do medicamento pudesse ser feita.<sup>119</sup> Nesta classificação, as diferentes substâncias activas são agrupadas de acordo com o órgão ou sistema onde actuam e as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Os fármacos são divididos em 14 principais grupos (1º nível), com subgrupos farmacológicos/terapêuticos (2º nível). O 3º e 4º níveis são subgrupos químicos/farmacológicos/terapêuticos e o 5º nível corresponde à substância activa.<sup>123</sup>

O *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology* aprova e revê periodicamente, para cada medicamento, a DDD correspondente, ou seja, a unidade técnica de consumo do medicamento. Este grupo de especialistas recomenda a utilização do sistema

ATC/DDD como ferramenta dos EUM, pelo que o consumo de medicamentos numa determinada área geográfica é geralmente expresso em DDD por habitantes por dia (DHD), permitindo uma estimativa da população utilizadora de um tratamento por dia.<sup>123</sup>

Os anticoagulantes orais têm a sua efectividade bem estabelecida na prevenção primária e secundária do TEV, na prevenção do embolismo sistémico em doentes com próteses de válvulas cardíacas ou fibrilhação auricular, como complemento da profilaxia do embolismo sistémico após enfarte do miocárdio e na redução do risco do enfarte do miocárdio.<sup>43</sup> Sendo o TEV e o enfarte do miocárdio duas das principais causas de doença cardiovascular, é importante caracterizar a utilização dos anticoagulantes em Portugal devido aos potenciais ganhos em saúde que advêm da utilização destes fármacos.

No presente estudo, que tem como objectivo principal analisar a evolução do consumo de anticoagulantes orais AVK em Portugal, importa destacar que estes são medicamentos sujeitos a receita médica, pertencentes ao escalão B de comparticipação (actualmente comparticipados pelo Estado em 69%) e que não têm medicamentos genéricos disponíveis no mercado português.

Este trabalho vem actualizar, no que diz respeito aos dados de consumo, um estudo do Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde do Infarmed (2005), que analisou a utilização dos anticoagulantes orais em Portugal Continental, tendo encontrado uma taxa de crescimento de 32.8% entre 1999 e 2003.<sup>120</sup>

## **2.2 Objectivos**

### ***2.2.1 Objectivo geral***

Caracterizar a evolução do consumo de ACOs em ambulatório no Serviço Nacional de Saúde (SNS).

### ***2.2.2 Objectivos específicos***

- a) Analisar a distribuição do consumo de ACOs em ambulatório em Portugal Continental, por Região de Saúde e por distrito, entre 2000 e 2007;
- b) Identificar o ACO com maior consumo.

## 2.3 Materiais e métodos

Este é um estudo de utilização de medicamentos, de âmbito observacional descritivo.

Os dados de consumo (expressos em número de embalagens e em DDD) obtiveram-se a partir de uma base de dados, facultada pelo Infarmed, e que foi resultante da conferência das facturas das farmácias comunitárias de Portugal Continental efectuada pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), no período de 1 de Janeiro de 2000 a 31 de Dezembro de 2007. Como tal, integra medicamentos comparticipados e dispensados em regime de ambulatório à população abrangida pelo SNS, o que representa cerca de 77% da população portuguesa, segundo informação do Infarmed.

A partir desta base de dados seleccionaram-se os medicamentos cuja classificação ATC correspondesse ao código B01AA (sangue e órgãos hematopoiéticos, medicamentos antitrombóticos, antagonistas da vitamina K), mais especificamente o B01AA03 (varfarina) e B01AA07 (acenocumarol), dado serem os únicos anticoagulantes orais comercializados em Portugal durante o referido período.

O consumo de ACO foi expresso por dose diária definida por 1000 habitantes por dia (DHD), de forma a expressar o consumo sem influência da dimensão populacional, segundo os critérios vigentes do *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*.<sup>123</sup>

A DHD foi calculada, para a população de Portugal Continental e diferentes Regiões de Saúde, entre 2000 e 2007, aplicando a seguinte fórmula:

$$DHD = \frac{\text{Total de DDDs consumidas}}{\text{Nº de habitantes} \times 365 \text{ dias}} \times 1000$$

sendo que:

$$DDD\text{s consumidas} = \frac{\text{Nº de unidades consumidas} \times \text{Peso de cada unidade}}{DDD \text{ do fármaco}}$$

A base de dados incluía o valor já calculado do total de DDDs consumidas.

Para o cálculo da DHD de anos bissextos (2000 e 2004) utilizou-se 366 dias em vez dos 365 dias apresentados na fórmula.

O número de habitantes considerado para os cálculos foi, para cada ano, a população residente no Continente ou Região de Saúde, em 31 de Dezembro, com exclusão da população abrangida por subsistemas de saúde. Estes dados foram disponibilizados pelo Instituto Nacional de Estatística, de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição da população do Sistema Nacional de Saúde, por Regiões de saúde

Região de Saúde	Distritos	Ano 2000	Ano 2001	Ano 2002	Ano 2003	Ano 2004	Ano 2005	Ano 2006	Ano 2007
Norte	Braga	614.323	632.434	646.935	661.640	664.769	675.005	683.485	693.881
	Bragança	113.492	116.838	115.028	115.764	114.933	115.353	115.329	115.661
	Porto	1.323.100	1.362.109	1.387.283	1.410.602	1.413.290	1.431.154	1.446.787	1.466.960
	V. Castelo	193.303	199.002	193.772	197.304	197.462	199.755	201.390	203.352
	Vila Real	177.194	182.419	172.928	174.888	174.298	175.399	175.764	176.662
	Sub-Total	<b>2.421.412</b>	<b>2.492.802</b>	<b>2.515.946</b>	<b>2.560.198</b>	<b>2.564.752</b>	<b>2.596.666</b>	<b>2.622.755</b>	<b>2.656.516</b>
Centro	Aveiro	531.583	547.256	559.699	566.166	568.560	576.454	583.059	591.361
	C. Branco	153.764	158.297	162.892	161.765	160.489	161.203	161.244	161.952
	Coimbra	324.368	333.931	347.400	345.624	344.429	346.996	348.928	351.860
	Guarda	136.191	140.206	141.276	140.076	139.027	139.615	139.775	140.267
	Leiria	336.083	345.992	362.068	366.978	369.068	374.947	379.723	385.679
	Viseu	308.260	317.348	308.800	310.454	310.283	313.346	315.575	318.606
	Sub-Total	<b>1.790.249</b>	<b>1.843.030</b>	<b>1.882.135</b>	<b>1.891.063</b>	<b>1.891.856</b>	<b>1.912.561</b>	<b>1.928.304</b>	<b>1.949.725</b>
Lisboa e Vale do Tejo	Lisboa	1.586.695	1.633.475	1.677.555	1.715.957	1.722.938	1.747.106	1.768.498	1.794.923
	Santarém	337.548	347.500	355.892	363.016	363.092	367.638	371.004	375.699
	Setúbal	574.783	591.729	619.915	638.347	644.468	657.301	668.736	682.536
	Sub-Total	<b>2.499.026</b>	<b>2.572.704</b>	<b>2.653.362</b>	<b>2.717.320</b>	<b>2.730.498</b>	<b>2.772.045</b>	<b>2.808.238</b>	<b>2.853.158</b>
Alentejo	Beja	117.886	121.361	124.292	124.286	123.241	123.810	123.940	124.527
	Évora	128.136	131.914	134.328	134.974	134.504	135.685	136.358	137.607
	Portalegre	95.187	97.994	97.272	97.382	96.276	96.456	96.260	96.461
	Sub-Total	<b>341.209</b>	<b>351.269</b>	<b>355.892</b>	<b>356.642</b>	<b>354.021</b>	<b>355.951</b>	<b>356.558</b>	<b>358.595</b>
Algarve	Faro	270.185	278.150	312.660	314.621	318.896	326.243	332.771	340.137
	Sub-Total	<b>270.185</b>	<b>278.150</b>	<b>312.660</b>	<b>314.621</b>	<b>318.896</b>	<b>326.243</b>	<b>332.771</b>	<b>340.137</b>
<b>Total</b>		<b>7.322.081</b>	<b>7.537.955</b>	<b>7.719.995</b>	<b>7.839.844</b>	<b>7.860.023</b>	<b>7.963.466</b>	<b>8.048.626</b>	<b>8.158.131</b>

O tratamento dos resultados foi realizado com o *software* Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2007, tendo sido efectuada uma análise descritiva dos mesmos.



## 2.4 Resultados

### 2.4.1 Evolução global do consumo de anticoagulantes orais

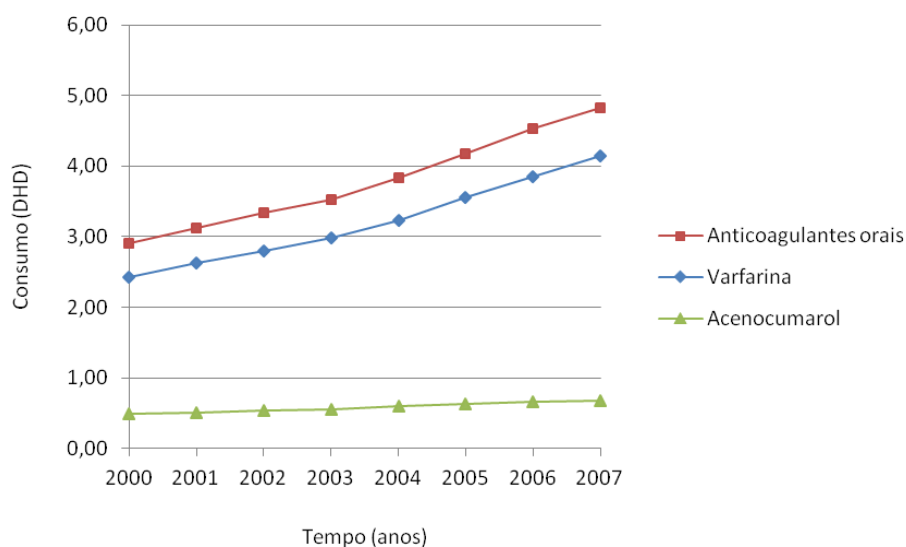
A análise do consumo efectuada através das DHD reflectiu um crescimento dos ACOs, sendo este crescimento mais evidente no que diz respeito à varfarina.

Como se pode observar na Tabela 2, em 2007 verificou-se um consumo de 4.83 DHD de anticoagulantes orais, o que representou um aumento de 66.0% relativamente ao ano 2000. A varfarina passou de um consumo de 2.42 DHD em 2000 para um consumo de 4.14 DHD em 2007, o que corresponde a uma taxa de crescimento de 71.0%.

O acenocumarol, embora com níveis de utilização consideravelmente inferiores, como se pode verificar na Figura 7, apresentou uma taxa de crescimento de 41.2%.

**Tabela 2.** Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental de 2000 a 2007

	Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental (DHD)								Variação (%)
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Varfarina	2,42	2,62	2,79	2,98	3,23	3,55	3,86	4,14	71,0
Acenocumarol	0,483	0,507	0,538	0,550	0,595	0,628	0,666	0,682	41,2
Total	2,91	3,13	3,33	3,53	3,83	4,18	4,52	4,83	66,0



**Figura 7.** Evolução do consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental de 2000 a 2007

### 2.4.2 Evolução do consumo por Região de Saúde

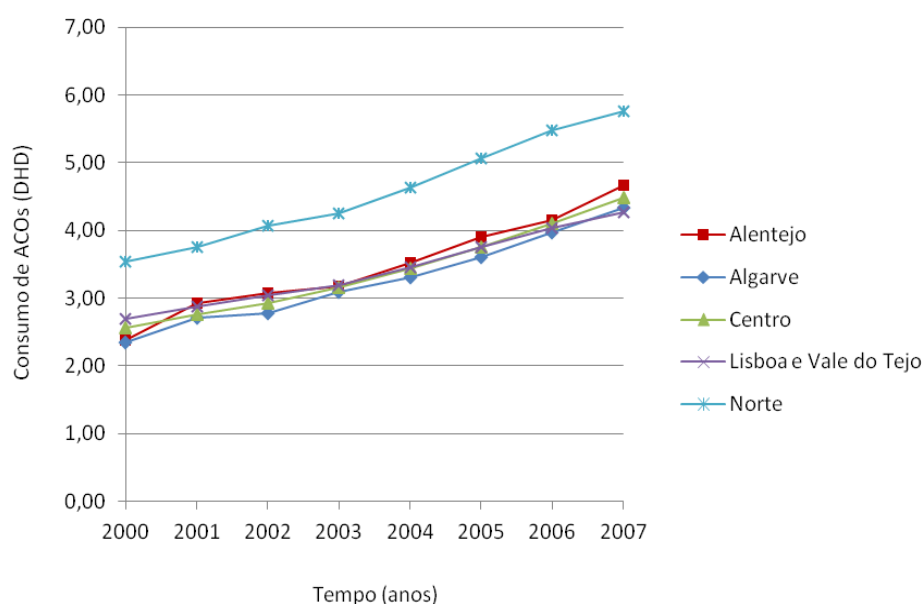
A análise do consumo total de medicamentos ACOs nas diferentes Regiões de Saúde no período de 2000 a 2007 demonstrou que em todas elas a taxa de crescimento foi positivo (Tabela 3).

A região com taxa de crescimento mais elevada (97.1%) foi o Alentejo, que passou de um consumo de 2.37 DHD em 2000 para 4.67 DHD em 2007. Apesar de apresentar um crescimento mais baixo, a região Norte foi a região com maiores níveis de consumo ao longo dos anos em análise, com 5.76 DHD consumidas em 2007 face às 4.27 DHD de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), região com menor consumo global.

**Tabela 3.** Consumo de anticoagulantes orais por Região de Saúde de 2000 a 2007

	Consumo total de anticoagulantes orais (DHD)								Variação (%)
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Norte	3,53	3,76	4,07	4,26	4,63	5,07	5,48	5,76	63,1
Centro	2,56	2,76	2,93	3,16	3,43	3,75	4,10	4,48	75,0
LVT*	2,68	2,88	3,04	3,19	3,45	3,75	4,04	4,27	59,1
Alentejo	2,37	2,92	3,07	3,18	3,52	3,90	4,15	4,67	97,1
Algarve	2,35	2,72	2,78	3,08	3,31	3,61	3,97	4,33	84,7

\*Lisboa e Vale do Tejo



**Figura 8.** Evolução do consumo de anticoagulantes orais por Região de Saúde de 2000 a 2007

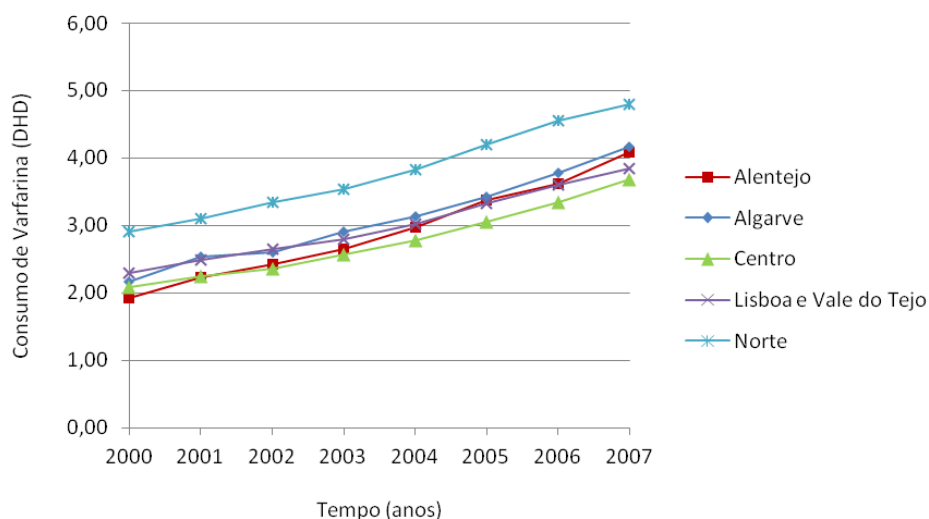
Analisando os dois anticoagulantes orais separadamente, verificou-se que a taxa de crescimento da varfarina foi superior relativamente ao acenocumarol, em qualquer uma das Regiões de Saúde.

Verificou-se que o consumo da varfarina foi sempre crescente em todas as regiões ao longo dos anos analisados (Tabela 4 e Figura 9), enquanto para o acenocumarol houve um decréscimo de 5,28% na região do Algarve (Tabela 5 e Figura 10). Apesar da taxa de crescimento do consumo de acenocumarol ser positiva em LVT e no Alentejo, verificaram-se vários decréscimos ao longo destes 7 anos.

**Tabela 4.** Consumo de varfarina por Região de Saúde de 2000 a 2007

	Consumo de varfarina (DHD)								Variação (%)
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Norte	2,91	3,09	3,34	3,54	3,83	4,20	4,55	4,80	64,9
Centro	2,08	2,24	2,36	2,56	2,78	3,05	3,35	3,69	77,3
LVT*	2,29	2,49	2,65	2,79	3,03	3,33	3,60	3,85	67,9
Alentejo	1,93	2,23	2,42	2,66	2,97	3,37	3,62	4,08	111
Algarve	2,16	2,53	2,60	2,91	3,13	3,43	3,78	4,16	92,4

\*Lisboa e Vale do Tejo

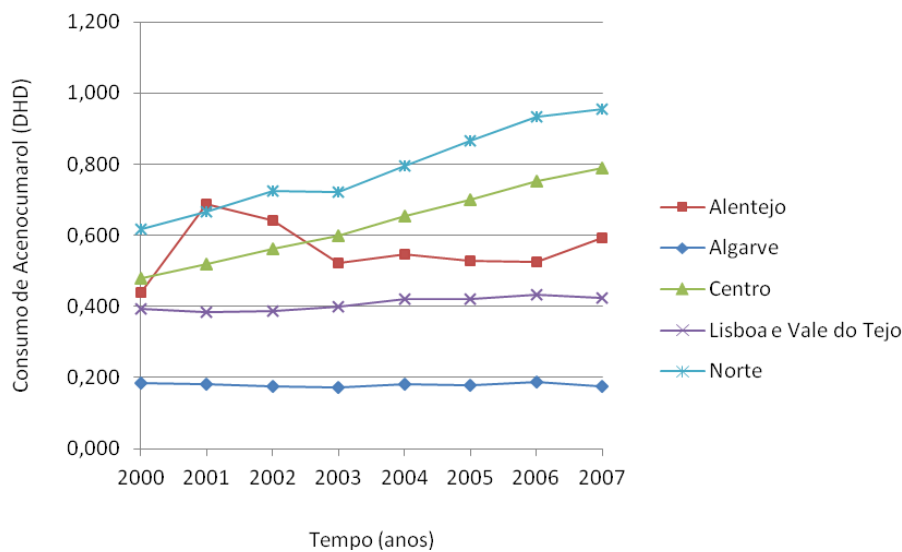


**Figura 9.** Evolução do consumo de varfarina por Região de Saúde de 2000 a 2007

**Tabela 5.** Consumo de acenocumarol por Região de Saúde de 2000 a 2007

	Consumo de acenocumarol (DHD)								Variação (%)
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Norte	0,617	0,665	0,725	0,722	0,794	0,866	0,933	0,955	54,8
Centro	0,479	0,520	0,563	0,599	0,654	0,699	0,753	0,790	65,0
LVT*	0,393	0,385	0,388	0,400	0,420	0,421	0,432	0,424	7,89
Alentejo	0,439	0,687	0,643	0,523	0,546	0,529	0,524	0,591	34,6
Algarve	0,185	0,182	0,176	0,173	0,182	0,179	0,189	0,175	-5,28

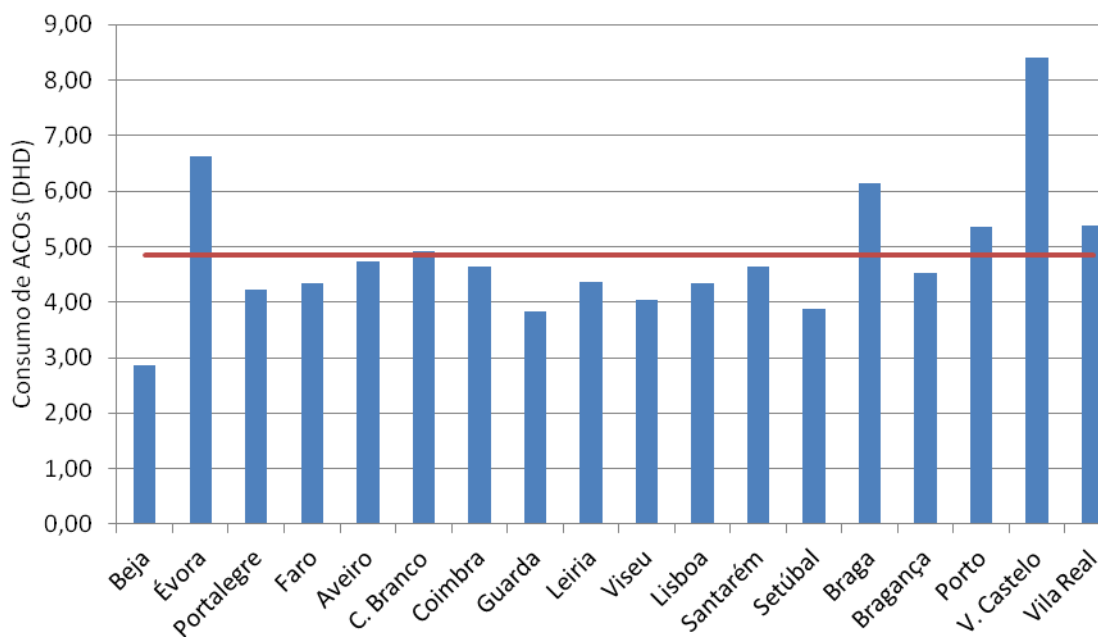
\*Lisboa e Vale do Tejo



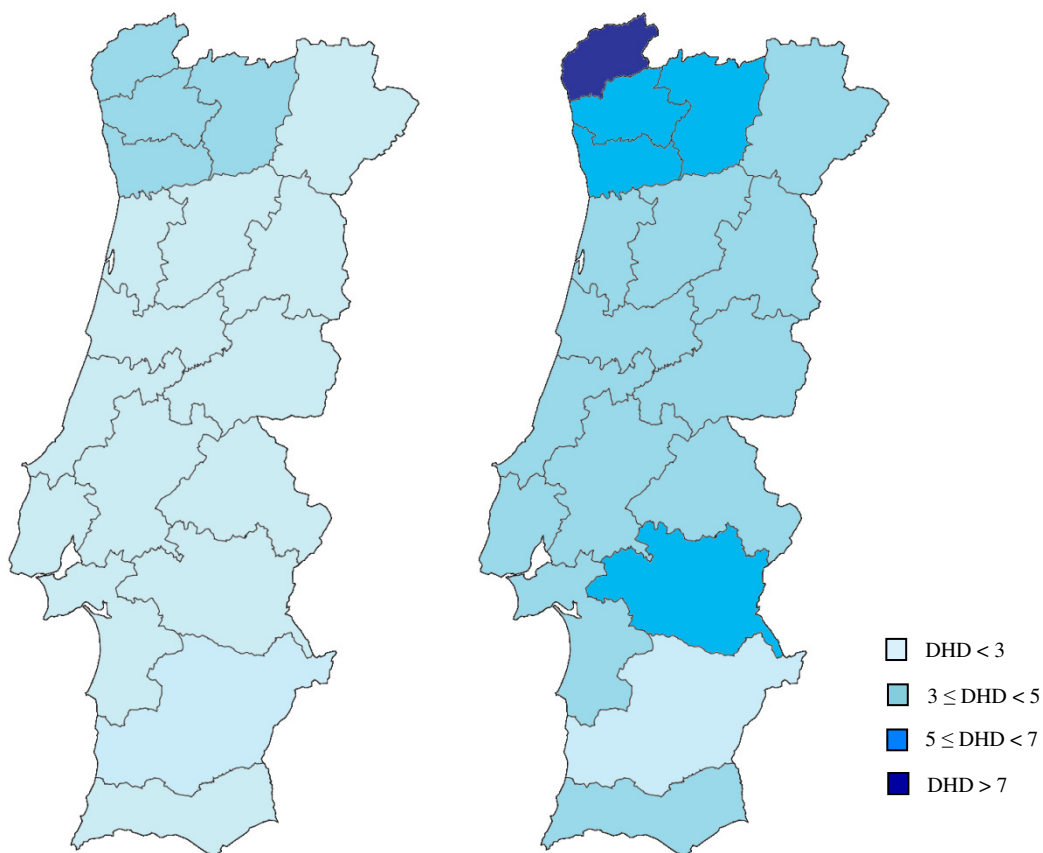
**Figura 10.** Evolução do consumo de acenocumarol por Região de Saúde de 2000 a 2007

#### 2.4.3 Distribuição do consumo de anticoagulantes orais por distrito

Como ilustram as Figuras 11 e 12, a utilização de medicamentos ACOs, no ano de 2007, apresentou algumas assimetrias no território de Portugal Continental. A média nacional de consumo, representada na Figura 11 pela linha vermelha, foi de 4.84 DHD. Beja foi o distrito com menor nível de utilização (2.85 DHD), bastante abaixo da média. Viana do Castelo foi o distrito onde claramente se observou um maior consumo por habitante (8.40 DHD), valor substancialmente acima da média. Seguiram-se os distritos de Évora (6.63 DHD), Braga (6.14 DHD), Porto (5.36 DHD) e Vila Real (5.37 DHD). A Figura 12 demonstra ainda que já em 2000, à excepção de Évora, estes eram os distritos com o consumo mais acentuado.



**Figura 11.** Distribuição do consumo de anticoagulantes orais por distrito em 2007



**Figura 12.** Mapa de Portugal com o consumo de anticoagulantes orais (DHD) em 2000 (à esquerda) e 2007 (à direita).

## **2.5 Discussão dos resultados**

Nesta análise verificou-se um crescimento contínuo do consumo dos ACOs em Portugal Continental. Este aumento pode dever-se a novos utilizadores devido a uma melhor taxa de diagnóstico, uma maior política preventiva, maior acessibilidade aos medicamentos ou a uma facilidade crescente da monitorização exigida para esta terapêutica.

Apesar da crescente utilização, Portugal fica ainda aquém de países como a Noruega e a Dinamarca, onde em 2007 se verificou um consumo de 10.99 DHD e 7.50 DHD respectivamente, face às 4.83 DHD de fármacos pertencentes ao grupo B01AA consumidas em Portugal Continental no mesmo ano.<sup>124-125</sup> Tendo em conta a evidência existente sobre a eficácia desta terapêutica na prevenção do tromboembolismo deverá ser dado um maior ênfase à sua implementação, de modo a otimizar os ganhos em saúde. Será assim importante, que em estudos posteriores, sejam analisados os factores condicionantes da utilização destes fármacos, que poderão estar relacionados com o risco acrescido de hemorragias e o consequente receio aquando a selecção dos doentes candidatos à terapêutica.

A varfarina foi o ACO mais consumido em Portugal Continental assim como em cada Região de Saúde, apresentando ao longo de todos os anos em análise uma evolução sempre crescente, ao contrário do acenocumarol. O consumo muito superior de varfarina, poderá ser devido à sua maior semi-vida que promove, teoricamente, uma maior estabilidade da anticoagulação e evita as flutuações no factor VII que potencialmente ocorrem durante o tratamento com o acenocumarol.<sup>126</sup> Uma maior utilização da varfarina ocorre igualmente nos outros países do mundo ocidental.<sup>127</sup>

O Alentejo foi a região de saúde com maior taxa de crescimento do consumo de ACOs entre 2000 e 2007, factor que poderá ter contribuído para uma diminuição acentuada da taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares (de 135.3 para 77.6 por 100000 habitantes) e por doença isquémica cardíaca (de 75.2 para 59.7 por 100000 habitantes) no período em questão.<sup>128-129</sup>

No último ano em análise (2007), LVT apresentou o menor consumo de ACOs, sendo nesse mesmo ano a região a apresentar a maior taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares e por doença isquémica cardíaca. Por seu lado, a região Norte, que apresentou o maior consumo

de ACOs, teve, juntamente com a região Centro, a menor taxa de mortalidade por doença isquémica cardíaca.<sup>129</sup>

Verificaram-se elevadas assimetrias entre os distritos de Portugal Continental. Seria de esperar que os distritos em que a acessibilidade aos cuidados de saúde está mais facilitada fossem aqueles a apresentar um maior consumo. No entanto, se por um lado se verificou um consumo muito abaixo da média nacional no distrito de Beja e um consumo elevado no distrito do Porto, por outro lado temos distritos como Vila Real, Viana do Castelo e Évora a apresentarem consumos acima da média e distritos como o de Lisboa, Coimbra e Setúbal com consumos inferiores à média. Tal facto conduz à necessidade de os factores determinantes destas variações geográficas serem analisados, de forma a assegurar que o princípio da equidade no acesso ao tratamento farmacológico é cumprido.

Esta análise comportou algumas limitações. Como foi referido nos métodos, os dados de consumo referem-se apenas ao SNS, excluindo deste modo os subsistemas, os medicamentos dispensados sem receita médica e o consumo hospitalar, pelo que o consumo poderá estar subestimado. Por outro lado, como os dados se referem à dispensa de medicamentos, não pode ser assumido que tudo o que é dispensado é consumido. Não é também possível conhecer o número de indivíduos expostos à terapêutica, o que dificulta o conhecimento do motivo que levou ao crescimento do consumo. Por último, resta referir que o método utilizado para a determinação do consumo (DDD) não reflecte necessariamente a dose diária consumida, sendo em alguns casos apenas uma aproximação.

## **2.6 Conclusões**

Entre 2000 e 2007 o consumo de ACOs em Portugal Continental teve uma taxa de crescimento de 66.0%, sendo que a varfarina foi o fármaco que mais contribuiu para esse aumento. Apesar deste nível de crescimento, o país continua a apresentar um baixo valor no consumo destes medicamentos quando comparado com outros países da Europa, o que torna necessário conhecer os factores que estão por detrás de uma menor prescrição no nosso país.

O Norte foi a Região de Saúde que apresentou maior consumo de ACOs, apesar do Alentejo ter apresentado a maior taxa de crescimento entre 2000 e 2007. Viana do Castelo foi o distrito, destacado de todos os outros, com maior consumo em 2007, ao invés de Beja que foi o distrito com consumo mais baixo de ACOs nesse ano. As assimetrias encontradas entre os distritos de Portugal Continental conduzem à necessidade de, no futuro, os factores determinantes destas variações geográficas serem analisados, para que a equidade no acesso ao tratamento farmacológico seja garantida.

No futuro deverá ser feita uma nova análise, com dados mais recentes, de forma a identificar possíveis alterações ao consumo dos AVK após a entrada no mercado português dos novos anticoagulantes orais (dabigatrano e rivaroxabano), no final do primeiro semestre de 2010. No entanto, se por um lado, mantendo a vantagem da administração oral, estes novos fármacos não exigem a monitorização da coagulação e ajuste individual da dose, por outro lado, apenas têm indicação para a prevenção primária de acontecimentos tromboembólicos venosos em adultos submetidos a artroplastia electiva total da anca ou joelho, o que leva a crer que o crescimento dos AVK que se verifica actualmente se manterá.<sup>35, 39</sup>



## **CAPÍTULO 3**

**CARACTERIZAÇÃO DO DOENTE  
SOB TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE ORAL  
NA REGIÃO DE SAÚDE DE LISBOA E VALE DO TEJO**

---

### **3.1 Introdução**

Os AVK são fármacos cuja importância terapêutica está amplamente estabelecida. Os doentes com indicação para o uso de AVK comportam, na maior parte dos casos de forma crónica, um risco tromboembólico apreciável que esta terapêutica consegue minimizar. Para além disso, a possibilidade de serem utilizados em administração oral, justifica também a sua prescrição em elevado número de casos, sobretudo naqueles que implicam cronicidade da terapêutica.<sup>45</sup> No entanto, o uso de AVK na prática clínica, que se rege pelo objectivo de reduzir a ocorrência de fenómenos trombóticos sem aumentar significativamente o risco hemorrágico, constitui um enorme desafio.<sup>43, 45</sup> Isto porque:

- Têm margem terapêutica estreita - *Guidelines* internacionais, como as emitidas pela *American Heart Association*, pelo *American College of Cardiology* e pelo *American College of Chest Physicians*, recomendam um INR compreendido entre 2 e 3 para a maioria das indicações clínicas dos AVK.<sup>130</sup> Valores subterapêuticos (INR<2) comportam um risco aumentado de complicações trombóticas, enquanto valores supraterapêuticos (INR>3) um risco aumentado de complicações hemorrágicas;<sup>43, 85</sup>
- Apresentam uma considerável variabilidade inter e intra-individual na dose-resposta – A relação dose-resposta é influenciada por inúmeros factores, sejam estes sociodemográficos, comportamentais, genéticos, clínicos ou terapêuticos. Como tal, a segurança e efectividade da varfarina requerem que estes factores sejam considerados, visto dificultarem a previsão da dose terapêutica individual e a manutenção de um estado de anticoagulação estável e apropriado;<sup>45, 51, 53</sup>
- Estão sujeitos a interacções medicamentosas, com suplementos alimentares e alimentos – A resposta anticoagulante aos AVK é influenciada por um grande número de interacções fármaco-fármaco, fármaco-suplemento alimentar e fármaco-alimento, pelo que reconhecer todas elas se torna num desafio na prática clínica. Estas interacções ocorrem através de mecanismos farmacodinâmicos ou farmacocinéticos, o que requer uma boa compreensão da farmacocinética e farmacodinâmica dos AVK para a correcta gestão da terapêutica;<sup>47, 53, 72-73</sup>
- Requerem monitorização do INR – Para que seja mantida uma intensidade da terapêutica segura e eficaz, o uso de AVK requer uma monitorização cuidada e regular, de forma a permitir o ajustamento de dose sempre que necessário. Existem vários modelos de

monitorização do INR, devendo idealmente este ser escolhido de acordo com as características do doente;<sup>86</sup>

- Requerem uma boa comunicação com o doente – O médico assistente deve ter em mente não só a evidência do risco e benefício, mas também o impacto na vida do doente, as questões de adesão, a capacidade para monitorizar o INR e de reportar sinais de hemorragia. Todos estes factores sofrem o impacto das experiências prévias do doente, da sua literacia em saúde e do seu entendimento sociocultural. Como tal, a explicação do risco e do benefício da terapêutica AVK deverá ser individualizada, para que os doentes adquiram os conhecimentos adequados que os levem a aderir à terapêutica e a adoptar comportamentos favoráveis à manutenção do nível anticoagulante.<sup>47</sup>

Na literatura científica consultada não foram encontrados estudos realizados no nosso país sobre o perfil do doente sob terapêutica ACO, pelo que se justifica amplamente tentar conhecer qual a realidade portuguesa, no que diz respeito aos factores sociodemográficos, comportamentais, clínicos e terapêuticos, assim como ao tipo de monitorização a que o doente está sujeito e o seu grau de conhecimento sobre esta terapêutica. Tal permitirá não só caracterizar o doente anticoagulado português como também correlacionar todos estes factores com o controlo do INR, de modo a permitir uma melhor intervenção e um melhor controlo deste tipo de doentes.

## **3.2. Objectivos**

### ***3.2.1 Objectivo geral***

Caracterizar o doente sob terapêutica ACO, o tipo de monitorização a que está sujeito e o seu regime terapêutico.

### ***3.2.2 Objectivos específicos***

- a) Caracterizar o perfil sociodemográfico, comportamental e clínico do doente sob terapêutica oral com anticoagulantes;
- b) Caracterizar o tipo de monitorização a que o doente está sujeito;
- c) Identificar suplementos alimentares utilizados pelo doente susceptíveis de interferir com a terapêutica AVK;
- d) Caracterizar o perfil farmacoterapêutico do doente sob terapêutica anticoagulante com AVK e potenciais interacções medicamentosas;
- e) Avaliar o grau de conhecimento do doente sobre a terapêutica com ACOs;
- f) Correlacionar estas variáveis com o controlo do INR.

### **3.3. Materiais e métodos**

#### ***3.3.1 Tipo de estudo***

Estudo de tipo observacional, descritivo e transversal.

#### ***3.3.2 Local do estudo***

O estudo decorreu em 15 farmácias comunitárias da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo onde os dados foram recolhidos.

#### ***3.3.3 População-alvo***

A população-alvo do estudo foram os utentes das farmácias, com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de uma receita contendo um ACO (varfarina ou acenocumarol) para consumo próprio. Foram critérios de exclusão os doentes suspeitos de apresentarem deficiências cognitivas ou mentais ou sem entendimento da língua portuguesa.

#### ***3.3.4 Amostragem***

A população residente na área de influência da Administração Regional de Saúde de LVT em 2007 era de 3.650.840 habitantes.<sup>131</sup> A dimensão da amostra foi calculada assumindo uma prevalência do fenómeno em estudo – doentes anticoagulados - de 1,54%<sup>104, 132</sup>, um nível de confiança de 95% e uma precisão de 5%.

A aplicação destes critérios estimou a dimensão da amostra em 382 doentes anticoagulados na Região de Saúde de LVT.

Cada uma das 15 farmácias seleccionou, de segunda a sexta-feira durante 2 meses, o primeiro utente a entrar na farmácia após as 11 horas (horário após realização de testes bioquímicos,

em que eventualmente o farmacêutico tem mais tempo disponível) que cumprisse os critérios de inclusão, de forma que cada farmácia obtivesse no mínimo 25 questionários no final do estudo (devendo no entanto incluir todos os utentes que cumprissem os critérios de inclusão e que aceitassem participar no estudo).

### **3.3.5 Variáveis estudadas**

As variáveis em estudo foram as seguintes:

- a) Socio-demográficas: grupo etário, sexo, estado civil, grupo étnico, nível educacional, analfabetismo e agregado familiar;
- b) Comportamentais: número de consultas médicas para controlo do INR no último ano, consumo de álcool, número de suplementos alimentares tomados pelo doente com potencial de interacção com os ACOs e identificação desses (aloé vera, casacara sagrada, ginkgo biloba, camomila, alho, unha de gato, pau d'arco, chá verde, co-enzima Q10, ginseng, soja, hipericão/erva de São João);
- c) Clínicas: diabetes, hipertensão arterial e seu controlo, obesidade, doenças diagnosticadas com indicação para ACO, controlo do valor de INR e sua monitorização (frequência e local);
- d) Terapêuticas: número de medicamentos tomados de forma crónica pelo doente, identificação do número de medicamentos pertencentes aos grupos A, B e C da classificação ATC, número de anti-agregantes plaquetários tomados pelo inquirido e caracterização do padrão de utilização da medicação ACO. Na caracterização do padrão de utilização foram estudados o nome do medicamento, substância activa, dosagem semanal, número de tomas por dia, momento da toma, duração do tratamento, auto-relato da adesão à medicação, detecção de efeitos secundários e dificuldades na toma;
- e) Avaliação de conhecimentos: Conhecimentos gerais do doente sobre a terapêutica com ACOs e em particular sobre o efeito, a situação clínica que levou à prescrição, sinais de efeitos adversos, intervalo terapêutico e ajuste terapêutico.

### **3.3.6 Recolha de informação**

A recolha de informação ocorreu entre Outubro de 2007 e Junho de 2008, e foi efectuada por farmacêuticos estagiários a partir da aplicação de um questionário estruturado (anexo 1) aos doentes anticoagulados.

O questionário foi constituído essencialmente por perguntas fechadas, visando caracterizar as temáticas descritas nos objectivos específicos do estudo.

Este foi constituído por cinco grupos temáticos. O grupo I, “caracterização do doente”, integrou as variáveis sócio-demográficas, comportamentais e clínicas; o grupo II, “caracterização do tipo de monitorização do INR”, contemplou as restantes variáveis clínicas; o grupo III, “potenciais interacções com suplementos alimentares”, integrou as restantes variáveis comportamentais; o grupo IV, “perfil farmacoterapêutico”, incluiu as variáveis terapêuticas; e, por último, o grupo V, “caracterização dos conhecimentos do doente sobre a terapêutica ACO” permitiu analisar os conhecimentos dos inquiridos sobre a terapêutica com AVK.

Os farmacêuticos estagiários envolvidos na recolha de dados assistiram a uma reunião de formação, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Esta formação foi constituída por uma primeira parte teórica relacionada com a prevenção do fenómeno tromboembólico, com os AVK e a necessidade vital de monitorização do INR nos doentes sujeitos a esta terapêutica. A segunda parte da formação teve uma componente mais prática, onde foi apresentado o protocolo de investigação e os alunos foram treinados relativamente à aplicação do questionário, de forma a uniformizar a recolha dos dados.

Nesta sessão foram disponibilizados todos os meios necessários à participação no estudo, incluindo o protocolo de investigação, bibliografia, o questionário a aplicar e um folheto informativo (elaborado por alunas de Enfermagem da Escola da Cruz Vermelha Portuguesa, com a colaboração da equipa de enfermagem do Serviço de Medicina II) para ser entregue aos doentes (anexo 2).

*IMC:*

O IMC foi determinado de acordo com a razão peso/altura<sup>2</sup>. Estas variáveis foram obtidas através do relato do doente ou, no caso de desconhecimento, através da medição e/ou

pesagem realizadas na farmácia. Para avaliação da obesidade, foram utilizadas as categorias  $<18.5 \text{ kg/m}^2$  (baixo peso),  $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$  (peso normal),  $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$  (excesso de peso) e  $>30 \text{ kg/m}^2$  (obesidade).<sup>133</sup>

#### *Hipertensão arterial:*

Foram considerados hipertensos os doentes que tomavam pelo menos um medicamento dos seguintes grupos ATC: C02, C03, C07, C08 e C09. A pressão arterial foi determinada a partir de uma só medição, após 10-15 minutos de repouso (tempo de preenchimento do questionário), com o esfigmomanómetro existente em cada farmácia. A partir deste valor foi determinado se os doentes hipertensos estavam ou não controlados, considerando controlado se  $<140/90 \text{ mmHg}$  ou  $<130/80 \text{ mmHg}$  no caso de doentes diabéticos.<sup>134</sup>

#### *Diabetes:*

Foram considerados diabéticos os doentes a tomar pelo menos um medicamento com o código A10 da classificação ATC (antidiabético oral ou insulina).

#### *INR:*

Foi recolhido o último valor de INR relato do doente. O INR foi considerado controlado quando se apresentou entre 2-3.<sup>43, 82</sup>

#### *Perfil farmacoterapêutico:*

A informação relativa ao perfil farmacoterapêutico foi obtida através do relato do doente. A medicação foi caracterizada segundo a Classificação ATC, tendo sido determinado o número de medicamentos pertencentes ao grupo A (Tracto Alimentar e Metabolismo), B (Sangue e Órgãos Hematopoiéticos) e C (Aparelho Cardiovascular), dado serem os grupos relacionados com o risco cardiovascular. Para efeitos de polimedicação, foi considerada a definição de consumo simultâneo de 5 ou mais medicamentos pelo doente.<sup>135</sup> As interações medicamentosas foram analisadas a partir do resumo das características do medicamento (RCM) do Varfine<sup>®</sup> 40 e do Sintrom<sup>®</sup> 42.

#### *Nível de conhecimento sobre a terapêutica ACO:*

Os conhecimentos dos doentes sobre a terapêutica ACO foram avaliados com base em 5 questões existentes no questionário, a partir das quais se criou um *score* de nível de conhecimento: o doente responde às 5 questões correctamente (muito bom); o doente



responde correctamente a 4 das 5 questões (bom); o doente responde a 3 das 5 questões de forma correcta (razoável); o doente apenas responde correctamente a 2 das 5 questões (mau); o doente apenas responde a 1 questão correctamente ou não dá resposta a nenhuma (muito mau).

Sempre que um doente seleccionado não aceitou a integração no estudo, foi preenchida a ficha de não respondente, de forma a identificar o sexo, idade aparente, motivo de recusa e da deslocação à farmácia.

### **3.3.7 Pré-teste do questionário**

O questionário foi respondido por 6 utentes de uma farmácia comunitária de Lisboa, seleccionados por conveniência, de forma a verificar a sua aplicabilidade, a clareza e compreensão das questões, bem como o tempo necessário à sua resposta. Permitiu ainda testar a codificação e tratamento dos dados.

O tempo de preenchimento dos questionários aplicados no pré-teste foi compreendido entre 10 a 15 minutos. Com base nos respectivos resultados, o questionário foi reformulado, de forma a tornar algumas questões mais claras e objectivas.

### **3.3.8 Tratamento estatístico**

A partir do plano de operacionalização de variáveis previamente elaborado, foi construída uma base de dados no *software* SPSS Statistics 17<sup>®</sup> <sup>136</sup>, onde a informação foi introduzida depois de todos os questionários estarem devidamente codificados. A introdução dos dados foi validada por comparação com a informação contida nos questionários originais de uma amostra aleatória de 12 questionários (5% do número total de questionários).

O *software* SPSS Statistics 17<sup>®</sup> <sup>136</sup> foi também utilizado para a realização de toda a análise estatística dos resultados. A caracterização da amostra em estudo foi feita a partir de uma análise descritiva univariada de todas as variáveis: cálculo de frequências absolutas e relativas; cálculo de medidas de localização (média) e dispersão (desvio padrão - DP, mínimo e máximo) quando aplicável. A associação estatística entre as variáveis foi avaliada através do teste de  $\chi^2$ , dado que a análise bivariada foi apenas aplicada em variáveis qualitativas. O

critério de significado estatístico aplicado foi um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$  e IC 95%).

### ***3.3.9 Questões éticas***

Antes da integração dos doentes no estudo foram explicados os objectivos do mesmo e de que forma iria decorrer o questionário. A participação foi voluntária e os doentes foram informados de que não haveria alteração do seu atendimento na farmácia caso decidissem não participar. Foi obtido o consentimento oral informado por parte de todos os inquiridos.

A garantia de anonimato e confidencialidade foi garantida aos doentes pelo facto de apenas se recolherem as iniciais do nome e a sua data de nascimento, dados estes apenas recolhidos com o objectivo de evitar duplicações.

### **3.4 Resultados**

Participaram no estudo 241 doentes anticoagulados, o que corresponde a 63% da amostra pretendida (382 doentes). Este número deveu-se às dificuldades de recrutamento, por um lado no que diz respeito ao preenchimento dos critérios de inclusão pelos utentes das farmácias e, por outro lado, à recusa de participação de 22 doentes anticoagulados.

Na totalidade dos casos de recusa, o motivo apresentado para a não participação foi a falta de tempo, sendo que todos estes utentes se dirigiram à farmácia para adquirir medicamentos.

O tempo médio de preenchimento do questionário foi de 15 minutos.

#### ***3.4.1 Caracterização sócio-demográfica da amostra***

Os doentes participantes no estudo foram, na sua maioria, idosos ( $\geq 65$  anos), com 63.5% dos indivíduos neste grupo etário. A média de idade foi de 66.77 anos (DP 12.70), com um mínimo de 18 e máximo de 88 anos.

A Tabela 6 apresenta as principais características sócio-demográficas da amostra, sendo que os indivíduos que participaram no estudo, para além de idosos, eram maioritariamente do sexo masculino (55.2%), casados (64.2%) e de etnia caucasiana (96.6%).

Relativamente ao nível educacional, mais de metade dos doentes da amostra (59.2%) não completaram o ensino básico, sendo que destes, apenas 13.9% não sabiam ler nem escrever, o que correspondeu a 19 casos de analfabetismo.

A grande maioria dos participantes do estudo vivia acompanhada (80.5%), em média com 1.6 familiares (DP 1.069). Dos que viviam sozinhos, 14 doentes tinham apoio diário (empregada em 7 casos, familiares em 6 casos e centro de dia num só caso), sendo que a grande maioria, 33 (70.2%) doentes, não tinha qualquer tipo de apoio quotiadiano.

De acordo com a Tabela 6 não foram encontradas quaisquer diferenças estatisticamente significativas nas variáveis sócio-demográficas face ao controlo dos valores de INR.

**Tabela 6.** Caracterização sócio-demográfica da amostra e controlo do INR

Variável	N	Domínio	Frequências N (%)	Controlo do INR		$\chi^2$ (p)
				Controlado N (%)	Não Controlado N (%)	
<b>Grupo etário</b>	241	< 65 anos	88 (36.5)	51 (61.4)	32 (38.6)	0.039
		≥ 65 anos	153 (63.5)	76 (62.8)	45 (37.2)	(0.843)
<b>Género</b>	241	Feminino	108 (44.8)	54 (60)	36 (40)	0.348
		Masculino	133 (55.2)	74 (64.3)	41 (35.7)	(0.555)
<b>Estado Civil</b>	240	Casado	154 (64.2)	86 (65.2)	46 (34.8)	1.081
		Não casado	86 (35.8)	41 (57.7)	30 (42.3)	(0.299)
<b>Etnia</b>	234	Caucasiana	226 (96.6)	116 (61)	74 (39)	2.282
		Outra	8 (3.4)	7 (87.5)	1 (12.5)	(0.131)
<b>Nível educacional</b>	238	< Básico	141 (59.2)	74 (63.8)	42 (36.2)	1.413 (0.702)
		Básico	38 (16)	23 (67.6)	11 (32.4)	
		Secundário	32 (13.4)	15 (53.6)	13 (46.4)	
		Superior	27 (11.3)	15 (62.5)	9 (37.5)	
<b>Analfabetismo</b>	137	Sim	19 (13.9)	10 (71.4)	4 (28.6)	0.379
		Não	118 (86.1)	63 (63)	37 (37)	(0.538)
<b>Agregado familiar</b>	241	Sozinho	47 (19.5)	23 (59)	16 (41)	0.221
		Acompanhado	194 (80.5)	104 (63)	61 (37)	(0.638)
<b>Apoio diário</b>	47	Sim	14 (29.8)	7 (58.3)	5 (41.7)	0.003
		Não	33 (70.2)	16 (59.3)	11 (40.7)	(0.957)

\*  $\chi^2$  – Teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson

### 3.4.2 Caracterização comportamental da amostra

Dos 193 doentes que tomavam o ACO há 1 ou mais anos, 158 (82.3%) consultaram o médico mais de cinco vezes no último ano, para controlo do INR (Tabela 7). De referir que 2 doentes não foram a qualquer consulta médica com esse fim.

Relativamente ao consumo de álcool, verificou-se que a maioria dos doentes (139, 68.1%) não consumia diariamente qualquer tipo de bebida alcoólica, sendo que destes 91.7% nunca o fazia e os restantes 8.3% apenas o faziam 1 a 3 vezes por semana. No entanto, 65 (31.9%) doentes consumiam álcool diariamente (Tabela 7). Destes, em média, bebiam 1.51 bebidas alcoólicas por dia (DP 0.530, mínimo de 1 e máximo de 3 bebidas). A apenas um doente do sexo masculino bebia mais de 2 bebidas por dia e 3 do sexo feminino mais de 1 bebida por

dia. A partir da informação obtida de 72 doentes, observou-se que a bebida consumida era sobretudo o vinho (95.8%).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na distribuição do consumo de álcool relativamente ao controlo do INR ( $\chi^2$  de Pearson=2.943,  $p=0.086$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7.** *Caracterização comportamental da amostra e controlo do INR*

Variável	N	Domínio	Frequências N (%)	Controlo do INR		$\chi^2$ * (p)
				Controlado N (%)	Não Controlado N (%)	
Nº de consultas médicas	192	≤ 5	34 (17.7)	19 (70.4)	8 (29.6)	0.106
		>5	158 (82.3)	90 (67.2)	44 (32.8)	(0.745)
Consumo de álcool	204	Sim	65 (31.9)	46 (22.5)	19 (9.3)	2.943
		Não	139 (68.1)	81 (39.7)	58 (28.4)	(0.086)

\*  $\chi^2$  – Teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson

Verificou-se que 59 (24.5%) dos doentes estavam a tomar suplementos dietéticos / produtos fitofarmacêuticos com potencial para interagir com os ACOs, face a 182 (75.5%) doentes que não tomavam qualquer produto deste tipo, não tendo sido encontrada qualquer associação entre esta variável e o controlo do INR ( $\chi^2$  de Pearson=0.000,  $p=0.996$ ).

Entre os doentes que tomavam suplementos alimentares, 34 tomavam apenas um suplemento, enquanto 17 tomavam dois suplementos, 7 tomavam três suplementos e 1 tomava cinco suplementos, o que corresponde a uma média de 1.59 (DP 0.88, mínimo de 1 e máximo de 5 suplementos).

Os suplementos com potencial para interacção mais tomados foram, por ordem decrescente, o alho, o chá verde, a camomila, a ginkgo-biloba, o ginseng e o hipericão, não tendo sido encontrada, para qualquer um dos casos, uma diferença estatisticamente significativa face ao controlo do INR ( $p>0.05$ ).

### 3.4.3 Caracterização clínica da amostra

Dos 240 doentes dos quais se obteve o perfil farmacoterapêutico, verificou-se que 50 (20.8%) eram diabéticos e que 203 (84.6%) eram hipertensos, não sendo encontrada, para ambas as variáveis, associação com controlo do INR (Tabela 8).

Quando analisados os 177 hipertensos com informação de valores de pressão arterial, observou-se que 108 (61%) estavam controlados face a 69 (39%) não controlados. Dos 108 doentes com hipertensão controlada, 66 (42.2%) tinham o valor do INR também controlado, o que se traduziu numa associação entre o controlo da hipertensão e o controlo do INR ( $\chi^2$  de Pearson=9.312,  $p=0.002$ ) - os doentes com hipertensão controlada apresentaram um maior controlo do INR face aos doentes hipertensos não controlados.

**Tabela 8.** Caracterização clínica da amostra e controlo do INR

Variável	N	Domínio	Frequências N (%)	Controlo do INR		$\chi^2$ * (p)
				Controlado N (%)	Não Controlado N (%)	
<b>Diabetes</b>	240	Diabético	50 (20.8)	20 (51.3)	19 (48.7)	2.471
		Não diabético	190 (79.2)	107 (64.8)	58 (35.2)	(0.116)
<b>HTA **</b>	240	Hipertenso	203 (84.6)	106 (61.3)	67 (38.7)	0.468
		Não hipertenso	37 (15.4)	21 (67.7)	10 (32.3)	(0.494)
<b>Controlo HTA **</b>	177	Controlada	108 (61)	66 (68)	31 (32)	9.312
		Não controlada	69 (39)	25 (43.1)	33 (56.9)	(0.002)
<b>Obesidade</b>	235	Obeso	51 (21.7)	28 (60.9)	18 (39.1)	0.049
		Não obeso	184 (78.3)	99 (62.7)	59 (37.3)	(0.826)

\*  $\chi^2$  – Teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson

\*\* HTA – Hipertensão arterial

Analisando o IMC dos 235 doentes com essa informação, observou-se que 1 (0.4%) doente tinha baixo peso, 83 (35.3%) tinham peso normal e 100 (42.6%), a maioria, tinham excesso de peso. Na Tabela 8 pode-se ainda observar que 51 (21.7%) doentes da amostra em estudo sofriam de obesidade, não se verificando, no entanto, uma associação entre a obesidade e o controlo do INR.

A Tabela 9 apresenta a distribuição das doenças com indicação terapêutica para ACO diagnosticadas nos doentes da amostra. A fibrilhação auricular surge como a doença

diagnosticada em maior número de casos (83, 34.4%), seguindo-se a TVP (56, 23.2%), o EAM (48, 19.9%) e a prótese valvular cardíaca (42, 17.4%).

Cada doente apresentou em média 1.08 doenças (DP 0.717, mínimo 0 e máximo 3) de entre as apresentadas na Tabela 9: em 8 casos (3.3%) os doentes sofriam (ou já tinham sofrido) de 3 doenças, em 48 casos (19.9%) sofriam de 2 doenças, em 140 casos (58.1%) sofriam de 1 doença e em 45 casos (18.7%) não sofriam de nenhuma das doenças indicadas na Tabela 9. Destes 45 casos, 18 (40%) indicaram o AVC, 1 (2.2%) indicou o aneurisma aórtico, 1 (2.2%) o aneurisma do septo inter-auricular, 1 (2.2%) o síndrome nefrótico, 1 (2.2%) a estenose carotídea, e os restantes 23 (51%) não referiram qualquer outra situação clínica.

**Tabela 9.** Doenças diagnosticadas com indicação para anticoagulação oral

Doença Diagnosticada	Nº de casos (%)
Enfarte Agudo do Miocárdio	48 (19.9)
Trombose Venosa Profunda	56 (23.2)
Embolismo Pulmonar	23 (9.5)
Fibrilhação Auricular	83 (34.4)
Prótese Valvular Cardíaca	42 (17.4)
Cardiomiopatia Dilatada	1 (0.4)
Patologia Valvular Mitral	11 (4.6)

Quanto à monitorização da anticoagulação (Tabela 10), verificou-se que 3 doentes (1.2%) não costumavam testar o seu INR.

**Tabela 10.** Monitorização do INR

Variável	N	Domínio	Frequências N (%)
Monitorização	241	Sim	238 (98.8)
		Não	3 (1.2)
Valor INR	204	<2	51 (25)
		2-3	127 (62.3)
		>3	26 (12.7)
Controlo INR	204	Controlado	127 (62.3)
		Não Controlado	77 (37.7)

A média dos valores de INR encontrada nos 191 doentes que se recordavam do valor exacto da última análise foi de 2.40 (DP 0.65), com um mínimo de 0.96 e um máximo de 4.90. A maioria dos doentes (127, 62.3%) encontravam-se controlados, apresentando um valor de INR entre 2 e 3. Relativamente aos doentes não controlados, na sua maioria apresentavam valores de INR inferiores a 2 (Tabela 10).

Dos 238 participantes que tinham como prática comum a monitorização do INR, obteve-se informação de 235 relativamente à periodicidade com que o faziam. Em média, os doentes monitorizavam o seu INR a cada 1.15 meses (DP 0.73), com um mínimo de 0.25 e um máximo de 6 meses. A maioria dos doentes (160, 68.1%) media o seu INR mensalmente, enquanto 15.3% e 16.6% dos doentes o faziam com uma menor ou maior frequência respectivamente. Não foi encontrada uma associação entre a periodicidade de monitorização do INR e o seu controlo (Tabela 11).

No que diz respeito ao local onde habitualmente realizavam a monitorização, dos 238 doentes, 109 (45.8%) deslocavam-se ao hospital com esse fim, seguindo-se os laboratórios de análises clínicas (49, 20.6%) e os centros de saúde (41, 17.2%) (Tabela 11). De entre outros locais onde o INR era monitorizado, há que referir que 6 (2.5%) doentes realizavam a monitorização na farmácia, dos quais 3 estavam controlados, 1 não controlado e dos restantes não se obteve informação. A monitorização em casa era feita por 3 (1.3%) doentes, dos quais nenhum se encontrava controlado.

**Tabela 11.** Caracterização da monitorização e controlo do INR

Variável	N	Domínio	Frequências N (%)	Controlo do INR		$\chi^2$ * (p)
				Controlado N (%)	Não Controlado N (%)	
Frequência	235	< Mensal	36 (15.3)	18 (58.1)	13 (41.9)	1.357 (0.507)
		Mensal	160 (68.1)	85 (60.7)	55 (39.3)	
		> Mensal	39 (16.6)	22 (71)	9 (29)	
Local	238	Hospital	109 (45.8)	52 (55.9)	41 (44.1)	4.896 (0.180)
		Centro de Saúde	41 (17.2)	31 (75.6)	10 (24.4)	
		Lab. Análises Clín.†	49 (20.6)	26 (65)	14 (35)	
		Outros	39 (16.4)	18 (62.3)	12 (37.7)	

\*  $\chi^2$  – Teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson

† Laboratório de Análises Clínicas



### **3.4.4 Caracterização terapêutica da amostra**

#### ***Perfil farmacoterapêutico***

A média de número de medicamentos tomados cronicamente pelos doentes foi de 5.52 (DP 2.406), com um mínimo de 1 e máximo de 14 medicamentos por doente. Apenas 8 doentes (3.3%) tomavam exclusivamente o ACO. Verificou-se assim que a maioria dos participantes estava polimedicada, correspondendo a 64.6% face a 35.4% doentes que tomavam menos de 5 medicamentos. Os doentes polimedicados apresentaram um menor controlo do INR face aos doentes não polimedicados, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2$  de Pearson=5.677,  $p=0.017$ ) (Tabela 12).

Os medicamentos mais utilizados foram os do grupo C da Classificação ATC, com uma média de 2.8 (DP 1.570), um mínimo de 0 e um máximo de 8 medicamentos por doente para o aparelho cardiovascular. A maioria dos doentes não tomava qualquer medicamento do grupo A, que apresentou uma média de 0.52 (DP 0.851), com um máximo de 4 medicamentos por doente. O grupo B, a que pertencem os ACOs, apresentou uma média de 1.09 medicamentos por doente (DP 0.283), com uma pequena percentagem de doentes (8.7%) a tomarem 2 medicamentos deste grupo.

Constatou-se que 183 (76.2%) doentes tomavam medicamentos com potencial para interacção medicamentosa com o ACO e que estes apresentavam um menor controlo do INR face aos doentes sem essas interacções medicamentosas, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2$  de Pearson=5.325,  $p=0.021$ ) (Tabela 12).

Observou-se que 17 (7.1%) dos doentes anticoagulados tomavam simultaneamente antiagregantes plaquetários, tendo sido verificada uma associação com o controlo do INR ( $\chi^2$  de Pearson=8.513,  $p=0.004$ ) - os doentes que tomavam um antiagregante plaquetário apresentaram um menor controlo do INR face aos que não o tomavam. Dos 12 doentes não controlados a tomar antiagregantes plaquetários, apenas 3 tinham o INR superior a 3, enquanto os restantes 9 apresentavam um valor inferior a 2. Os antiagregantes mais utilizados foram o ácido acetilsalicílico em baixa dosagem (76.5%), a ticlopidina (11.8%), o clopidogrel (5.9%) e o triflusal (5.9%).

**Tabela 12.** Caracterização terapêutica e controlo do INR

Variável	Domínio	Frequências N (%)	Controlo do INR		$\chi^2$ * (p)
			Controlado N (%)	Não Controlado N (%)	
<b>Polimedicacão</b>	Polimedicado	155 (64.6)	73 (56.2)	57 (43.8)	5.677
	Não Polimedicado	85 (35.4)	54 (73)	20 (27)	(0.017)
<b>Interacções medicamentosas</b>	Sim	183 (76.2)	89 (57.8)	65 (42.2)	5.325
	Não	57 (23.8)	38 (76)	12 (24)	(0.021)
<b>Antiagregantes plaquetário</b>	Toma	17 (7.1)	5 (29.4)	12 (70.6)	8.513
	Não Toma	223 (92.9)	112 (63.3)	65 (36.7)	(0.004)

\*  $\chi^2$  – Teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson**Caracterização da utilização do anticoagulante oral**

A varfarina (Varfine<sup>®</sup>) foi o ACO tomado pela maioria dos doentes da amostra em estudo (212, 88%), não sendo observada qualquer associação relativa ao controlo do INR (Tabela 13).

A dose semanal média da varfarina foi de 33.30 mg (DP 11.15), com um mínimo de 8.75 e um máximo de 87.5 mg/semana. Relativamente ao acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>), a dose média semanal foi de 20.30 mg (DP 7.83), com um mínimo de 7 e um máximo de 34 mg/semana.

A noite foi o momento da administração do ACO na maioria dos casos (69.7%), seguindo-se a manhã (15.8%) e a tarde (14.5%). O momento da toma não se revelou estatisticamente associado ao controlo do INR ( $\chi^2$  de Pearson=1.046,  $p=0.593$ ) (Tabela 13).

No que diz respeito à duração da terapêutica, 189 (78.4%) doentes tomavam o ACO há mais de um ano, enquanto 28 doentes (11.6%) o faziam há menos de 6 meses e 24 (10%) há mais de 6 meses mas menos de 1 ano. Foi encontrada uma associação positiva entre os doentes a tomar o ACO há mais de 1 ano e os doentes com INR controlado ( $\chi^2$  de Pearson=12.983,  $p=0.002$ ) (Tabela 13).

**Tabela 13.** Caracterização da utilização do anticoagulante oral

Variável	Domínio	Frequências N (%)	Controlo do INR		$\chi^2$ * (p)
			Controlado N (%)	Não Controlado N (%)	
<b>ACO**</b>	Varfine®	212 (88)	109 (62.3)	66 (37.7)	0.000
	Sintrom®	29 (12)	18 (62.1)	11 (37.9)	(0.982)
<b>Momento da toma</b>	Manhã	38 (15.8)	24 (63.2)	14 (36.8)	1.046 (0.593)
	Tarde	35 (14.5)	15 (53.6)	13 (46.4)	
	Noite	168 (69.7)	88 (63.8)	50 (36.2)	
<b>Duração da terapêutica</b>	≤ 6 meses	28 (11.6)	13 (54.2)	11 (45.8)	12.983 (0.002)
	< 6 meses e ≤ 1 ano	24 (10)	6 (28.6)	15 (71.4)	
	> 1 ano	189 (78.4)	108 (67.9)	51 (32.1)	
<b>Adesão</b>	Sempre	231 (95.9)	120 (61.5)	75 (38.5)	0.965
	Por vezes não	10 (4.1)	7 (77.8)	2 (22.2)	(0.326)
<b>Efeitos secundários</b>	Sim	51 (21.2)	26 (59.1)	18 (40.9)	0.239
	Não	190 (78.8)	101 (63.1)	59 (36.9)	(0.625)
<b>Dificuldades na toma</b>	Sim	5 (2.1)	1 (20)	4 (80)	3.895
	Não	236 (97.9)	123 (67.8)	73 (37.2)	(0.048)

\*  $\chi^2$  – Teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson

\*\*ACO – Anticoagulante oral

Quando questionados sobre a adesão à terapêutica, 231 (95.9%) doentes reportaram tomar o ACO sempre como o médico indicou. Os 10 (4.1%) casos que assumiram por vezes não cumprir a indicação do médico apresentaram o esquecimento como motivo da não adesão.

Dos 51 (21.2%) doentes que detectaram efeitos indesejáveis, a maioria relatou hemorragias (17, 33.3%), hematomas, equimoses, púrpura ou petéquias (14, 27.5%) e desconforto gástrico (5, 9.8%). A referir ainda casos isolados de sensação de frio, cansaço, tremor, edema e anúria, disfunção erétil, náuseas e falta de apetite, taquicardia, alopecia e dermatoses.

Por último, 5 (2.1%) doentes referiram dificuldades na toma do ACO, as quais se deviam ao ajuste da dose, ao esquema posológico, à dependência de terceiros (análises e médico) e, em dois casos, a problemas de deglutição.

### 3.4.5 Caracterização dos conhecimentos do doente sob a terapêutica anticoagulante oral

Conforme a Tabela 14 apresenta, verificou-se que 15.8% dos doentes não sabem para que estão a tomar o ACO e 22.4% não sabem qual a situação clínica subjacente ao uso deste medicamento. Estas percentagens sobem no que diz respeito ao conhecimento dos efeitos secundários e do intervalo terapêutico do INR, com 44.8% e 49.8% dos doentes, respectivamente, com desconhecimento sobre esta matéria. Por último, 23.7% dos doentes não sabem o que fazer quando o valor do INR está demasiado alto ou demasiado baixo. Para qualquer uma das questões que avaliaram os conhecimentos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa face ao controlo do INR ( $p>0.05$ ).

**Tabela 14.** Conhecimentos do doente sobre a terapêutica anticoagulante oral

	Com conhecimento	Sem conhecimento
	N (%)	N (%)
Para que está a tomar	203 (84.2)	38 (15.8)
Situação clínica que levou à prescrição	187 (77.6)	54 (22.4)
Efeitos secundários	133 (55.2)	108 (44.8)
Intervalo terapêutico do INR	121 (50.2)	120 (49.8)
O que fazer quando o INR está fora do intervalo terapêutico	184 (76.3)	57 (23.7)

De acordo com o *score* criado, a maioria dos doentes da amostra em estudo apresentou um bom nível de conhecimento acerca da terapêutica com ACO (Tabela 15). No entanto, 15.4% dos casos estudados tinham um nível de conhecimento mau e 8.3% um nível de conhecimento muito mau. Não foi encontrada associação entre o nível de conhecimentos e o controlo do INR ( $p>0.05$ ).

**Tabela 15.** Nível de conhecimento do doente sobre a terapêutica anticoagulante oral

Nível de conhecimento	Nº de casos (%)
Muito bom	57 (23.7)
Bom	73 (30.3)
Razoável	54 (22.4)
Mau	37 (15.4)
Muito mau	20 (8.3)

### 3.4.6. Variáveis estatisticamente associadas ao controlo do INR

A Tabela 16 resume as variáveis estatisticamente associadas à variável controlo do INR.

**Tabela 16.** Variáveis estatisticamente associadas com o controlo do INR

Variáveis		Associação estatística face à variável controlo do INR
Controlo da HTA*	Controlada	Doentes hipertensos controlados → INR controlado
	Não controlada	
Polimedicação	Polimedicado	Doentes polimedicados → INR não controlado
	Não polimedicado	
Interações medicamentosas	Sim	Doentes com interações medicamentosas → INR não controlado
	Não	
Antiagregante plaquetário	Toma	Doentes a tomar antiagregante plaquetário → INR não controlado
	Não toma	
Duração da terapêutica	≤ 6 meses	Doentes a tomar ACO há mais de 1 ano → INR controlado
	< 6 meses e ≤ 1 ano	
	> 1 ano	

\* HTA – Hipertensão arterial

### **3.5 Discussão dos resultados**

O presente estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre a variável controlo do INR e a variável grupo etário. Este resultado está de acordo com o estudo de Palareti *et al.* (2005) em que não existiram diferenças significativas entre a idade e distribuição da idade de doentes anticoagulados estáveis e instáveis.<sup>51</sup> No entanto, sabe-se que uma maior sensibilidade à varfarina e o risco de hemorragia *major* estão associados à idade avançada,<sup>53-55, 59</sup> pelo que se deve realçar o controlo da terapêutica por parte da maioria dos doentes idosos que integraram este estudo.

Apesar de vários estudos serem consistentes a citar que o género feminino apresenta uma sensibilidade aumentada à varfarina,<sup>54-55</sup> o presente estudo não detectou associação entre o género e o controlo do INR, o que demonstra a possibilidade dessa variável ter sido levada em conta na prescrição da dose do ACO aos doentes da amostra. Este resultado pode ser comparado ao resultado de Witt *et al.* (2009) que não verificou diferenças estatisticamente significativas entre a percentagem de homens no grupo de doentes estável (com valores de INR exclusivamente dentro da margem terapêutica) e no grupo comparador (com valores de INR não exclusivamente dentro da margem terapêutica).<sup>87</sup>

Apesar de não ter existido associação estatisticamente significativa, os doentes casados apresentam a terapêutica anticoagulante mais controlada do que os não casados. Embora não esteja descrito para o caso concreto dos ACOs, o resultado está de acordo com o esperado para a generalidade das comunidades, em que os casados apresentam uma menor mortalidade e morbilidade cardiovascular.<sup>137</sup>

Dos doentes a viver sozinhos, apenas 14 recebiam apoio diário, quer fosse este de familiares, empregadas ou de um centro de dia. No entanto, a percentagem de doentes com a terapêutica descontrolada foi aproximadamente igual nos doentes com e sem apoio diário, o que poderá significar um fraco envolvimento, a este nível, dos indivíduos que prestam auxílio ao doente. Se receberem educação sobre a terapêutica ACO, estes indivíduos podem desempenhar um papel importante, por exemplo, incrementando a adesão por parte do doente à terapêutica e a todas as recomendações com ela relacionadas.<sup>79, 90</sup>

Dada a idade avançada da amostra, a maioria dos doentes apresentaram um nível educacional reduzido (59.2% dos doentes não completaram o ensino básico, dos quais 13.9% não sabiam ler nem escrever). O analfabetismo, assim como o défice cognitivo, destacam-se muitas vezes como um obstáculo à administração de medicamentos, uma vez que a adesão correcta ao tratamento pode ser prejudicada por estes factores.<sup>138</sup> No entanto, não foi encontrada associação quer do nível educacional quer da iliteracia com o controlo do INR, sendo que a maioria dos doentes sem o ensino básico apresentaram um valor de INR entre 2-3, e o mesmo tendo sido verificado entre os doentes analfabetos. Este resultado está em linha com o estudo de Beest *et al.* (2002), onde o nível educacional (superior, secundário ou primário) não esteve associado à sobre-anticoagulação.<sup>52</sup>

Kagansky *et al.* (2004) demonstrou que a fraca qualidade da educação sobre a terapêutica ACO é um factor de risco significativo para complicações hemorrágicas e para a inefectividade da anticoagulação.<sup>139</sup> Na realidade, a educação em saúde limitada é prevalente em determinadas populações, como nos idosos, e está associada com a menor utilização de serviços preventivos, dificuldade em seguir as instruções da terapêutica e com *outcomes* em saúde inferiores, tornando-se de particular importância em terapêuticas que requerem uma gestão complexa, como os ACOs.<sup>60</sup> É crucial educar os doentes sobre os riscos e os benefícios da anticoagulação e assegurar que eles compreendem como tomar o anticoagulante, como este interage com outra medicação e a importância de uma monitorização regular e da manutenção do INR no intervalo alvo.<sup>60, 139</sup>

Apesar da maioria dos doentes do presente estudo apresentarem um nível bom de conhecimentos acerca da terapêutica com ACO, há que sublinhar que 44.8% não sabem reconhecer os efeitos adversos desta medicação e 49.8% não conhecem o intervalo terapêutico do INR. Deve-se ainda salientar que 23.7% dos doentes não sabem o que fazer quando o valor do INR está demasiado alto ou demasiado baixo, o que não significa que os restantes doentes saibam ajustar a dose da terapêutica se necessário, dado que na sua maioria responderam que contactam o médico de imediato.

Deste modo, embora os conhecimentos dos doentes anticoagulados da região de LVT sejam em geral bons, este estudo demonstra a necessidade de formas alternativas de educação do doente, como instruções assistidas por vídeo ou aperfeiçoamento da comunicação verbal, de forma a melhorar a compreensão do grupo de doentes que ainda apresenta fracos conhecimentos sobre esta terapêutica ou sobre determinados aspectos não compreendidos

mesmo pela população mais esclarecida.<sup>60</sup> No entanto, não foram encontradas associações entre os conhecimentos sobre a terapêutica e o controlo do INR, o que poderá dever-se à possível educação de familiares que cuidam dos doentes menos informados ou ao cumprimento das indicações médicas mesmo não havendo compreensão da terapêutica por parte destes.

Em relação ao consumo de álcool, não foi encontrada associação com o controlo do INR. Tal dever-se-á ao facto da grande maioria dos doentes que consomem álcool não o fazerem cronicamente (mais que duas bebidas por dia nos homens e mais que 1 bebida por dia nas mulheres).<sup>140</sup> Para além da ingestão crónica, apenas seria de esperar encontrar uma associação se existissem doentes que tivessem tido uma ingestão aguda ou se sofressem de doença hepática, o que não foi avaliado.<sup>43, 54, 59</sup>

A maioria dos doentes participantes neste estudo era hipertensos e não diabéticos, não tendo sido encontrada associação de qualquer uma destas doenças face ao controlo do INR. Tal era esperado, dado que as comorbilidades que estão descritas como determinantes no controlo da terapêutica são a doença hepática, disfunções tiroideias, insuficiência cardíaca e malignidade.<sup>65-66</sup> No entanto, foi verificada uma associação positiva entre os doentes com hipertensão controlada e o controlo do INR, associação esta não descrita na bibliografia consultada.

Não foi encontrada relação entre a obesidade e o controlo da terapêutica. A literatura evidencia que o efeito do IMC na dose necessária de varfarina não é claro, e este resultado vai de encontro aos vários estudos que não revelaram associação significativa entre o IMC ou o peso corporal com a dose de varfarina.<sup>53-54, 141</sup> Visto de outra forma, poderá significar que, apesar de o aumento do peso corporal ser inversamente relacionado com a resposta anticoagulante, como referem outros estudos, a dose foi bem ajustada e os doentes estão na sua maioria controlados.<sup>52, 55, 142</sup>

Relativamente às doenças diagnosticadas pelo médico com indicação para ACO, a fibrilhação auricular surge em primeiro lugar, tal como no estudo de Filippi *et al.* (2006) que utilizou a base de dados do *Italian College of General Practitioners*.<sup>143</sup> Seguiram-se a TVP, o EAM e a prótese valvular cardíaca, o que está de acordo com o mesmo estudo, embora com ordens de importância diferentes. O AVC ou AIT prévios são fortes factores de risco tromboembólicos que determinam o uso do anticoagulante na presença de fibrilhação auricular não valvular.<sup>45,</sup>



<sup>144</sup> No entanto, 18 doentes indicaram o AVC como estando na origem da prescrição do ACO, sem referirem qualquer outra doença. Por outro lado, 23 doentes referiram não ter nenhuma doença diagnosticada pelo médico, muito possivelmente por falta de informação, o que está de acordo com a análise do nível de conhecimento dos doentes, em que se verificou que 15.8% dos doentes não sabem para que estão a tomar o ACO e 22.4% não sabem qual a situação clínica subjacente ao uso deste medicamento.

Apesar da quase totalidade da amostra monitorizar o seu INR, é relevante referir que 3 doentes (1.2%) afirmaram não costumar fazê-lo. Analisando o perfil destes doentes, verificou-se que são idosos, não completaram o ensino básico, apresentaram um nível de conhecimento sobre a terapêutica ACO mau ou muito mau e 2 deles vivem sozinhos em casa sem qualquer apoio diário. Ainda de salientar que 1 destes doentes toma varfarina há menos de 6 meses e nunca foi a uma consulta para controlo do INR. Estes casos provavelmente dever-se-ão a barreiras de comunicação entre o médico prescriptor e os doentes e acarretam um elevado risco. Relativamente aos doentes que monitorizam o seu INR, a maioria fá-lo mensalmente, o que está de acordo com o preconizado nas *guidelines* do *American College of Chest Physicians*.<sup>43</sup> Os doentes que realizam a monitorização com uma frequência superior poderão corresponder a casos de início da terapêutica, introdução ou descontinuação de medicamento ou suplementos alimentares com interacção com o ACO, ou casos mais instáveis.<sup>43</sup> Apesar de não ter sido encontrada associação entre a frequência de monitorização e o controlo do INR, note-se que no presente estudo apenas foi tido em conta o último valor de INR e não foi avaliado o tempo de manutenção no intervalo terapêutico, pelo que os casos de maior frequência poderão ainda assim corresponder a casos de maior instabilidade.

Relativamente ao local onde a monitorização é realizada, os hospitais surgiram em primeiro lugar, o que era expectável, visto possuírem centros especializados (consultas ou clínicas de anticoagulação), vocacionados para a monitorização do doente.<sup>93</sup> No entanto, quase metade destes doentes apresentou um valor fora do intervalo 2-3. Seguiram-se os laboratórios de análises clínicas, à frente dos centros de saúde, o que demonstra que, apesar da existência de coagulómetros portáteis, o processo de monitorização ainda é muito moroso para uma grande parte dos doentes. Este processo inclui a deslocação ao laboratório, a espera pelo resultado e o contacto com o médico para revisão do regime do doente e o ajuste da dose, se necessário.<sup>91</sup> Apesar deste processo muitas vezes não envolver o contacto directo ou presencial com o médico, 82.3% dos doentes consultaram mais de 5 vezes um médico para controlo do INR no

espaço de 1 ano.<sup>92</sup> Resultante da comercialização dos coagulómetros portáteis, 6 doentes monitorizavam o seu INR na farmácia e 3 realizavam a auto-monitorização. Dos doentes que realizavam o teste na farmácia, modelo de gestão da anticoagulação que vai ser analisado e discutido no capítulo 4, apenas 1 tinha o seu INR controlado. Nenhum dos doentes em auto-monitorização demonstrou controlo da terapêutica. Dadas as vantagens que este modelo tem demonstrado em vários estudos, este resultado vem sublinhar que a auto-monitorização exige uma selecção criteriosa dos doentes, aos quais deve ser fornecida uma educação e treino adequados. Se tal não acontecer, a controlo da terapêutica poderá ser mais pobre devido ao menor acompanhamento clínico.<sup>101, 105</sup>

Aproximadamente um quarto dos doentes estava a tomar simultaneamente um ou mais suplementos alimentares com potencial de interacção com os ACOs. Estes suplementos estão disponíveis e facilmente acessíveis ao doente com a indicação de redução da colesterolémia (alho), adelgaçante (chá-verde), ansiolítico (camomila), zumbidos e frieiras (gingko-biloba), energizante (ginseng) e antidepressivo (hipericão), entre outras, e uma percentagem considerável de doentes desconhece a possibilidade de interacções entre este tipo de produtos e os ACOs.<sup>78</sup> No entanto, no presente estudo não foi encontrada relação entre a toma de suplementos alimentares com potencial de interacção e o controlo do INR, o que demonstra que a terapêutica já está ajustada de acordo com esse facto e que, possivelmente, ao contrário do que se verificou noutros estudos, a maioria dos doentes são questionados e informam o seu médico dos suplementos que estão a tomar.<sup>72, 145</sup>

No presente estudo verificou-se que os doentes polimedicados (5 ou mais medicamentos em simultâneo)<sup>135</sup> apresentavam um menor controlo do INR, sendo essa associação estatisticamente significativa. Tal está de acordo com o estudo de Wehinger *et al.* (2001) que concluiu que doentes a tomar mais de 3 fármacos por dia têm uma maior taxa de complicações e consequentemente necessitam de uma monitorização da terapêutica ACO especialmente cuidada.<sup>79, 135, 146</sup> No entanto, esta poderá ser uma associação indirecta, resultante de interacções medicamentosas, mais facilmente encontradas em doentes polimedicados, e simultaneamente associadas ao não controlo do INR neste estudo.

Verificou-se que 76.3% dos doentes, dos quais se teve acesso ao perfil farmacoterapêutico, tomavam pelo menos 1 fármaco com potencial interacção medicamentosa com o ACO, o que vai de encontro ao indicado por vários estudos retrospectivos, que variam entre 54 a 79%.<sup>53</sup> Estudos demonstram que um terço dos prescritores e farmacêuticos são incapazes de

reconhecer um número significativo de interações, o que poderá dever-se ao extenso e continuamente crescente número de reportes de interações com os AVK e a significativas inconsistências entre compêndios de informação sobre quais as interações clinicamente relevantes.<sup>53, 147-148</sup> Por outro lado, os doentes consultam diferentes médicos e tomam medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), pelo que devem ser instruídos sobre a importância de comunicar o seu estado a todos os seus profissionais de saúde, e de comunicar a iniciação, descontinuação e o uso intermitente de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM ao médico que promove a sua monitorização da anticoagulação, independentemente da indicação, duração ou frequência da medicação concomitante.<sup>53, 74</sup>

Através do perfil farmacoterapêutico verificou-se que 7.1% dos doentes tomavam antiagregantes plaquetários, o que se traduzia no não controlo do INR. No entanto, dado que a interação com este grupo de fármacos é uma interação farmacodinâmica, esta associação resulta num efeito aditivo, com aumento do risco hemorrágico, sem necessariamente aumentar o INR.<sup>72, 74-75</sup> Por este motivo não foi com estranheza que analisando o INR destes doentes, se verificou que a maioria apresentava um  $INR < 2$ . Face ao resultado, parece estar-se presente a um viés de causalidade inversa, comum em estudos transversais como este. Não é a toma do antiagregante plaquetário que faz com que o INR não esteja controlado, mas possivelmente terá sido o não controlo do INR que fez com que fosse associado o antiagregante ao ACO. Esta associação, embora contra-indicada devido ao risco hemorrágico, é recomendada em determinados quadros clínicos.<sup>45, 149</sup>

A varfarina e o acenocumarol são os dois ACOs cumarínicos disponíveis no mercado nacional. A primeira é mais frequentemente prescrita, devido à maior semi-vida que promove, teoricamente, uma maior estabilidade da anticoagulação e evita as flutuações no factor VII que potencialmente ocorrem durante o tratamento com o acenocumarol. No entanto, não foi encontrada qualquer associação entre o ACO e o controlo do INR. O mesmo se verificou no estudo de Barcellona *et al.* (1998), em que os resultados sugerem que as diferenças entre os dois fármacos não são importantes na prática clínica.<sup>126</sup>

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a duração da terapêutica e o controlo do INR, com os doentes a tomar o ACO há mais de 1 ano a demonstrarem um maior controlo da terapêutica. Este resultado advém da grande variabilidade inter e intra-individual da resposta do INR após o início da terapêutica com varfarina e do consequente ajuste gradual da dose. No entanto, pelos mesmos motivos, não seria esperado que os doentes em terapêutica

ACO há menos de 6 meses apresentassem um maior controlo do INR do que os doentes anticoagulados há mais de 6 meses e menos de 1 ano. Este dado poderá querer demonstrar uma maior preocupação por parte do doente no início da terapêutica, cumprindo melhor as indicações dadas nessa fase.

Todos os doentes tomavam o ACO 1 vez por dia, na sua maioria à noite. No entanto, 4.1% dos doentes referiram que, por esquecimento, nem sempre tomavam o medicamento como o médico indicou e 2.1% referiram ter dificuldades na toma. De forma a melhorar a adesão a este nível, propõe-se a utilização de lembretes, consultas ao domicílio, envolvimento dos familiares e reforço contínuo da educação.<sup>79</sup> Relativamente às dificuldades na toma, o doente que referiu a dependência das análises e do médico, se reunisse todos os requisitos necessários, poderia ser um candidato à auto-monitorização. O doente, que referiu o ajuste da dose como dificuldade, monitoriza o seu INR num laboratório de análises clínicas e, possivelmente, sente necessidade de um acompanhamento mais próximo. Para o doente que referiu dificuldades devido ao regime posológico, este poderia ser ajustado de forma a obter a mesma dose semanal mas com a menor variação possível da dose diária. No entanto, tal pode implicar a divisão dos comprimidos, o que se pode tornar noutra dificuldade para o doente.<sup>85</sup>

No que diz respeito aos efeitos secundários, 21.2% dos doentes referiram já ter detectado, na sua maioria, complicações hemorrágicas. No entanto, esta percentagem pode estar subestimada, dado que, através da avaliação dos conhecimentos, se verificou que 44.8% dos doentes não sabem identificar os principais efeitos adversos que podem resultar da toma do ACO.

Apesar da maioria dos doentes da amostra apresentar o INR controlado, mais de um terço (37.7%) manifestou um descontrolo da terapêutica ACO. No entanto, este valor poderá não corresponder totalmente à realidade, dado que a classificação de INR controlado constitui uma limitação do estudo. Ao considerar-se o intervalo terapêutico de 2-3, não se tiveram em conta as exceções, tais como os doentes portadores de determinados tipos de válvulas cardíacas mecânicas cujo intervalo terapêutico do INR se encontra entre 2.5-3.5. No entanto, o desconhecimento do tipo de próteses do doente levou a assumir o intervalo de 2-3 como controlado. Por outro lado, apenas foi tido como base o relato do doente do valor do INR da última análise, não se podendo descartar a possibilidade de lapsos de memória, e não se podendo determinar o tempo de permanência dentro do intervalo terapêutico.

Para além das considerações tecidas sobre a forma como foi avaliado o controlo do INR, salienta-se a dimensão da amostra como uma limitação do estudo. A dimensão da amostra estimada foi de 382 doentes, tendo-se obtido, devido a dificuldades no recrutamento, apenas o correspondente a 63% do pretendido (241 doentes).

A obtenção de dados por auto-reporte introduziu também algumas limitações. Por um lado, as respostas poderão não reflectir a realidade, dada a possível relutância em declarar limitações. Por outro lado, foi exigido algum esforço de memória que, sendo a maioria da amostra constituída por doentes idosos, poderá ter sido relevante. Um exemplo bastante ilustrativo foi o valor do INR: não houve acesso ao valor do INR de todos os doentes, dado que tal não foi exigido como critério de inclusão no estudo e 37 doentes não se recordavam do valor da última análise.

As amostras de conveniência das farmácias e os horários escolhidos para selecção dos utentes destas podem ter introduzido algum viés na selecção dos participantes.

Dado que se tratou de um estudo multicêntrico, é possível que tenha existido alguma variação na implementação do protocolo. No entanto, na tentativa de minimizar esse viés, foi criado um questionário para recolha de dados, tendo sido este aspecto particularmente trabalhado aquando a sessão de formação para os farmacêuticos estagiários participantes.

### **3.6 Conclusões**

O estudo conclui que os doentes da amostra são sobretudo idosos, do sexo masculino, caucasianos, casados, sem o ensino básico completo mas não analfabetos. A maioria não é diabética nem obesa, mas é hipertensa e sofre de fibrilhação auricular.

Relativamente à anticoagulação oral, a varfarina é o fármaco mais prescrito, sendo que praticamente a totalidade dos doentes reportam ser aderentes ao regime terapêutico e não têm dificuldades na toma.

Na generalidade os doentes estão bem informados acerca da terapêutica anticoagulante, mas cerca de metade desconhece os efeitos secundários e o intervalo terapêutico do INR, cujo valor monitorizam, na maioria dos casos, em meio hospitalar com uma periodicidade mensal. Este último aspecto demonstrou que o uso dos coagulómetros portáteis não está ainda a ser completamente explorado em Portugal, o que seria vantajoso para o doente dada a possibilidade de monitorização em locais mais acessíveis como os centros de saúde e farmácias.

Demonstrou-se que a polimedicação e a toma de medicamentos com potencial interacção com o ACO, presentes na maioria dos casos, estão associadas ao não controlo do INR. Pelo contrário, verificou-se que a hipertensão controlada e a toma do ACO há mais de um ano estão associadas ao controlo do INR. Não se verificaram outras associações estatisticamente significativas entre o controlo do INR e a presença de vários factores previamente descritos como determinantes da resposta ao ACO. Este facto, aliado ao facto da maioria dos doentes (62.3%) apresentar a terapêutica controlada, demonstra um bom ajuste da dose por parte dos médicos e uma boa adesão por parte dos doentes.

Para incrementar a percentagem de doentes controlados, e dados os resultados encontrados neste estudo, o farmacêutico poderá, de forma integrada numa equipa de cuidados de saúde, assumir um papel importante na detecção de interacções medicamentosas e na simplificação do regime terapêutico e na selecção da medicação concomitante do doente sob terapêutica ACO. Todos os profissionais de saúde envolvidos deverão ter em especial atenção os doentes polimedicados, hipertensos não controlados, e cuja duração da terapêutica AVK é inferior a 1 ano.

Para confirmação destas conclusões, seria desejável a realização de um novo estudo, a nível nacional, com uma amostra de maior dimensão que permitisse a aplicação do modelo de regressão logística de forma a determinar qual o peso de cada uma das variáveis no controlo do INR. Além disso, futuramente a avaliação do controlo da terapêutica teria que ter em conta o tempo decorrido dentro do intervalo terapêutico.

## **CAPÍTULO 4**

### **CARACTERIZAÇÃO DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NO DOENTE SOB TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE ORAL NO DISTRITO DE LISBOA**

---



## **4.1 Introdução**

O uso dos anticoagulantes orais é por si só um risco devido à margem terapêutica estreita e à exigência de um delicado equilíbrio entre o risco de hemorragia e o risco de trombose. Como descrito no capítulo 1, este equilíbrio é facilmente afectado por inúmeros factores, incluindo sociodemográficos, comportamentais, clínicos, farmacogenéticos e farmacoterapêuticos, o que exige que esta terapêutica tenha uma monitorização bastante apertada para que a dose seja correctamente ajustada sempre que necessário.<sup>51, 53</sup>

Esta terapêutica exige uma colaboração entre profissionais de saúde (médicos de clínica geral, hematologistas, cardiologistas, enfermeiras, farmacêuticos) e entre estes e o próprio doente, dado que todos os envolvidos podem potencialmente influenciar o efeito da terapêutica.<sup>150</sup>

Qualquer que seja o modelo de monitorização, os farmacêuticos comunitários podem exercer um papel de extrema importância na área da anticoagulação oral. No acto da dispensa estão em posição privilegiada para detectar interações medicamentosas e com produtos dietéticos, para identificar alterações do perfil farmacoterapêutico e sinais de efeitos adversos, para promover a adesão à terapêutica, para educar o doente sobre a importância da manutenção do estilo de vida e da comunicação ao médico de qualquer alteração, para além do esclarecimento de qualquer dúvida associada aos riscos e benefícios da terapêutica.

A comercialização de coagulómetros portáteis veio permitir que os doentes beneficiem de uma resposta em poucos minutos, evitar o transporte muitas vezes impossível para alguns que vivem a grande distância, reduzir custos, evitar a massificação hospitalar e reforçar a relação médico-doente. Para além de imporem a descentralização da monitorização dos centros hospitalares, os coagulómetros portáteis tornam emergente a possibilidade do auto-controlo em Portugal, e oferecerem ao farmacêutico comunitário a possibilidade de ter um papel mais activo nesta área, monitorizando o INR na própria farmácia, encaminhando ao médico, ou de uma forma mais integrada, fazendo o contacto com o médico assistente para ajuste da dose do anticoagulante.<sup>80</sup>

Knowlton *et al.* (1999) concluiu que as farmácias comunitárias podem implementar programas de educação e monitorização da anticoagulação, dado que com o seu estudo

demonstrou que estas conseguem manter 75% dos valores de INR dentro do intervalo terapêutico.<sup>112</sup>

No estudo de Holden e Holden (2000), a proporção de resultados do INR dentro da margem terapêutica e a periodicidade da monitorização foi superior para um serviço de anticoagulação gerido por farmacêuticos relativamente ao mesmo serviço gerido por médicos.<sup>113</sup>

No estudo de Jackson *et al* (2005), o envolvimento do farmacêutico comunitário na monitorização do INR foi bem aceite quer por doentes quer por médicos. A maioria dos doentes referiu que a monitorização na farmácia os ajudou a lidar de forma mais eficaz com a sua terapêutica. Apesar da impossibilidade dos farmacêuticos ajustarem a dose da varfarina, a maioria dos doentes mostrou-se disposta a pagar pelo serviço, o mesmo se verificando no estudo de Buhagiar *et al* (2009). Em ambos os estudos foi questionada a possibilidade do governo comparticipar este tipo de monitorização.<sup>115-116</sup>

Parrondo *et al.* (2011) desenvolveu um programa de acompanhamento farmacoterapêutico e intervenção educativa no doente sob terapêutica ACO, em que o farmacêutico assumiu um papel central, participando inclusive na selecção da medicação concomitante, na simplificação do regime terapêutico, na avaliação do momento mais adequado para a introdução ou descontinuação de um medicamento, assim como na decisão do esquema posológico do anticoagulante de forma a facilitar o cumprimento da terapêutica. O estudo demonstrou que a inclusão de doentes anticoagulados em programas específicos de acompanhamento farmacoterapêutico aumenta a efectividade da terapêutica e reduz o risco de efeitos adversos, contribuindo para a diminuição de custos directos e indirectos e consequentemente aumentando a eficiência da terapêutica ACO.<sup>151</sup>

Dado o impacto do papel do farmacêutico na gestão da terapêutica anticoagulante oral noutros países, a caracterização da intervenção do farmacêutico comunitário em Portugal e dos serviços prestados pelas nossas farmácias neste âmbito é claramente justificada.

## **4.2 Objectivos**

### ***4.2.1 Objectivo geral***

Caracterizar a intervenção do farmacêutico comunitário na gestão da terapêutica anticoagulante oral no distrito de Lisboa.

### ***4.2.2 Objectivos específicos***

- a) Caracterizar os farmacêuticos comunitários do distrito de Lisboa relativamente à sua formação e motivação para a intervenção no doente sob terapêutica ACO;
- b) Identificar os equipamentos e serviços prestados na farmácia no que concerne ao acompanhamento do doente sob terapêutica ACO;
- c) Caracterizar os conhecimentos dos farmacêuticos sobre a terapêutica ACO;
- d) Caracterizar os farmacêuticos quanto à sua prática, nomeadamente à educação e informação ao doente, promoção da adesão à terapêutica e contacto com o médico assistente.

## **4.3 Materiais e métodos**

### ***4.3.1 Tipo de estudo***

Estudo de tipo observacional, descritivo e transversal.

### ***4.3.2 População-alvo***

A população-alvo do estudo foram os farmacêuticos comunitários (um por cada farmácia comunitária do distrito de Lisboa).

### ***4.3.3 Amostragem***

O recrutamento dos farmacêuticos participantes foi realizado no total de farmácias do distrito de Lisboa (654 farmácias <sup>152</sup>). Cada director(a) técnico(a) que aceitou participar no estudo respondeu ao questionário ou recrutou um farmacêutico da sua equipa para responder ao mesmo.

### ***4.3.4 Variáveis estudadas***

As variáveis em estudo foram as seguintes:

- a) Relativas à farmácia – zona do concelho (NUTS III), concelho, área de atendimento, número de farmacêuticos, número de técnicos e praticantes de farmácia, razão número de farmacêuticos/número de técnicos e praticantes;
- b) Relativas ao farmacêutico – grupo etário, sexo, número de anos de exercício profissional em farmácia comunitária, grau académico, formação específica em anticoagulação oral, auto-percepção de conhecimentos adequados para aconselhamento e monitorização do doente sob terapêutica anticoagulante oral, reconhecimento dos Cuidados Farmacêuticos/Acompanhamento Farmacoterapêutico neste âmbito como uma mais-valia, conhecimento da comercialização de coagulómetros;

- c) Relativas aos equipamentos e serviços prestados na farmácia – existência de coagulómetro, existência de registos sobre os doentes anticoagulados e respectiva informação (perfil farmacoterapêutico, suplementos alimentares tomados, dieta, hábitos tabágicos, consumo de álcool, exercício físico, valores do parâmetro de monitorização, tipo e local de monitorização, médico assistente e contactos), existência de doentes anticoagulados em consultas de Cuidados Farmacêuticos/Acompanhamento Farmacoterapêutico;
- d) Relativas aos conhecimentos sobre anticoagulantes orais – nível de conhecimento do farmacêutico sobre a terapêutica anticoagulante oral e, em particular, sobre a situação clínica, parâmetros de monitorização e respectivo intervalo terapêutico, sinais de efeitos adversos, interações medicamentosas e com suplementos alimentares;
- e) Relativas à prática farmacêutica – interacção com equipa de saúde, contacto com o médico, informação ao doente sobre sinais de efeitos adversos, promoção da monitorização e da adesão à terapêutica, dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e dispensa de suplementos alimentares a doentes sob terapêutica ACO.

#### ***4.3.5 Recolha de informação***

O recrutamento dos participantes foi feito via postal, em carta dirigida ao director técnico de cada farmácia, cujo nome e morada foram obtidos a partir da base de dados do Infarmed.<sup>152</sup> As cartas foram enviadas às farmácias no dia 1 de Março de 2010 e continham:

- a) Pedido de colaboração (anexo 3) - O pedido de colaboração apresentou o convite para a farmácia integrar o estudo, bastando para tal um farmacêutico da equipa responder ao questionário e devolvê-lo noutro envelope enviado para o efeito. Apresentou o estudo a desenvolver, e reforçou a importância da participação e da devolução do questionário. Foi facultado um contacto para qualquer esclarecimento adicional.
- b) Questionário para auto-administração (anexo 4)
- c) Cabeçalho anexo (anexo 5) - As instruções de resposta foram anexas ao questionário sobre a forma de cabeçalho, onde mais uma vez foi referido o objectivo do estudo. Foi ainda mencionada a possível atribuição de créditos de desenvolvimento pessoal (CDPs) pela Ordem dos Farmacêuticos, motivo pelo qual se pediu a identificação do inquirido.

- d) Envelope com franquia pré-paga – Envelope pré-preechido com nome e morada para devolução dos questionários de forma facilitada e sem custos para os participantes.

Ao fim de 3 semanas, foram contabilizadas as primeiras respostas. As farmácias que até essa data não fizeram a respectiva devolução foram contactadas via telefone, reforçando-se mais uma vez a necessidade de participação no estudo.

Após 2 meses do primeiro contacto com as farmácias, foi enviado um certificado de participação (anexo 6) a todos os farmacêuticos que devolveram o questionário.

O questionário foi desenhado de forma estruturada visando caracterizar as temáticas descritas nos objectivos específicos do estudo. Este foi constituído por quatro grupos que visaram caracterizar: a farmácia (grupo I), o farmacêutico (grupo II), os equipamentos e serviços prestados na farmácia (grupo III) e os conhecimentos e prática farmacêutica (grupo IV).

Os conhecimentos dos farmacêuticos sobre a terapêutica ACO foram avaliados através de 6 questões que foram analisadas, quer individualmente, quer como um todo, de forma a determinar o nível de conhecimento. Cada resposta foi considerada correcta, parcialmente correcta ou incorrecta. A cada resposta correcta foi atribuído 1 ponto e a cada resposta parcialmente correcta 0,5 pontos. O nível de conhecimento foi determinado da seguinte forma: Excelente (5,5-6), Bom (4-5), Razoável (3-3,5), Insuficiente (<3). Quando o farmacêutico não respondeu a determinada questão considerou-se a resposta incorrecta (0 pontos). Apenas quando não respondeu a nenhuma das 6 questões se considerou que não quis dar informação.

Para avaliação da resposta às questões foram consideradas as seguintes situações:

- a) Conhecimento da situação clínica – A resposta foi considerada correcta apenas quando todos os exemplos dados estavam certos, caso contrário foi considerada parcialmente correcta ou incorrecta quando todos os exemplos estavam errados. As indicações consideradas certas tiveram como base as recomendações do consenso do *American College of Chest Physicians*.<sup>82</sup> Não foram consideradas correctas situações clínicas que constituem apenas factores de risco trombóticos e que por si só não constituem indicação para ACO;
- b) Conhecimento do parâmetro de monitorização – Foram considerados correctos o TP e o INR;<sup>82, 43</sup>

- c) Conhecimento do intervalo terapêutico - Apenas o intervalo 2-3 foi considerado correcto, dado corresponder aos níveis de anticoagulação recomendados para a maioria das situações clínicas. Intervalos contidos neste, por exemplo 2-2.5, foram considerados parcialmente correctos. Outros intervalos, desde que compatíveis com outras situações clínicas, foram considerados parcialmente correctos. Quando o TP foi expresso em segundos (11-15 seg) ou percentagem (70-120%) a resposta foi igualmente considerada parcialmente correcta, dado que o INR é o único método padronizado de monitorização do TP. Foi considerada resposta incorrecta quando correspondeu a um intervalo não compatível com qualquer indicação clínica para os ACOs;<sup>82, 43</sup>
- d) Conhecimento dos sinais de efeitos adversos - Foi considerada correcta apenas quando todos os exemplos dados estavam certos. Caso contrário, foi considerada parcialmente correcta ou incorrecta quando todos os exemplos estavam errados;
- e) Conhecimento das interacções medicamentosas – Foi considerada correcta apenas quando todos os exemplos dados estavam certos. Caso contrário, foi considerada parcialmente correcta ou incorrecta quando todos os exemplos estavam errados. As interacções consideradas correctas foram as vigentes no RCM do Varfine<sup>40</sup> e do Sintrom<sup>42</sup>;
- f) Conhecimento das interacções com suplementos alimentares - Foi considerada correcta apenas quando todos os exemplos dados estavam certos, segundo a bibliografia consultada.<sup>72, 75</sup> Caso contrário, foi considerada parcialmente correcta ou incorrecta quando todos os exemplos estavam errados.

#### ***4.3.6 Pré-teste do questionário***

O pré-teste foi realizado, durante o mês de Janeiro de 2010, em 10 farmácias comunitárias, seleccionadas por conveniência, em que um farmacêutico respondeu e comentou o questionário. Este pré-teste permitiu conhecer o tempo necessário à resposta ao questionário, verificar a clareza das questões e das instruções, verificar a exaustividade das opções de resposta, conhecer a forma como os inquiridos reagem ao questionário e testar a codificação e tratamento dos dados.

Com a realização do pré-teste apenas se verificou a necessidade de mais espaço de resposta nas questões abertas. O tempo de resposta não se prolongou para além de 10 minutos, sendo

que quem demorou mais tempo foram os farmacêuticos que referiram ter consultado fontes de informação para responder às questões que avaliaram os conhecimentos. Todos os participantes consideraram as questões claras e objectivas.

#### ***4.3.7 Tratamento estatístico***

A partir do plano de operacionalização de variáveis previamente elaborado, foi construída uma base de dados no software *SPSS Statistics 17*, onde a informação foi introduzida depois de todos os questionários estarem devidamente codificados. A introdução dos dados foi validada por comparação com a informação contida nos questionários originais de uma amostra aleatória de 6 questionários (5% do número total de questionários).

O software *SPSS Statistics 17* foi também utilizado para a realização de toda a análise estatística dos resultados. A caracterização da amostra em estudo foi feita a partir de uma análise descritiva univariada de todas as variáveis: cálculo de frequências absolutas e relativas; cálculo de medidas de localização (média) e dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) quando aplicável. A associação estatística entre as variáveis foi avaliada através de testes de  $\chi^2$ , dado que a análise bivariada foi apenas aplicada em variáveis qualitativas. O critério de significado estatístico aplicado foi um nível de significância de 5 % ( $p < 0,05$  e IC 95%).

#### ***4.3.8 Questões éticas***

Antes de preencherem o questionário, todos os farmacêuticos participantes foram informados, através do cabeçalho anexo, de que as suas respostas seriam voluntárias e confidenciais. A identificação dos inquiridos (nome e carteira profissional) foi pedida para posterior envio do certificado de participação, motivo pelo qual o anonimato não foi garantido.



## 4.4 Resultados

### 4.4.1 Análise do processo de recolha de dados

Ao fim de 3 semanas após o envio do questionário contabilizaram-se 89 (13.6%) respostas. Após contacto telefónico com os directores técnicos das farmácias não respondentes, receberam-se mais 37 (5.7%) questionários, o que totalizou 126 (19.3%) respostas. A Tabela 17 apresenta a taxa de participação no estudo por concelho, verificando-se que as farmácias dos concelhos de Mafra, Torres Vedras e Lisboa foram as mais participativas.

**Tabela 17.** Taxa de participação por concelho

Concelho	Farmácias Convidadas (N)	Farmácias Participantes (N, %)
Alenquer	12	1 (8.3)
Amadora	40	6 (15)
Arruda dos Vinhos	2	0 (0.0)
Azambuja	6	3 (50)
Cadaval	4	0 (0.0)
Cascais	43	5 (11.6)
Lisboa	291	73 (25.1)
Loures	43	1 (2.3)
Lourinhã	6	1 (16.7)
Mafra	13	4 (30.8)
Odivelas	32	6 (18.8)
Oeiras	45	5 (11.1)
Sintra	66	10 (15.2)
Sobral de Monte Agraço	2	0 (0.0)
Torres Vedras	22	6 (27.3)
Vila Franca de Xira	27	5 (18.5)
<b>Distrito de Lisboa</b>	<b>654</b>	<b>126 (19.3)</b>

#### 4.4.2 Caracterização das farmácias participantes

A maioria (111, 88.1%) das farmácias participantes no estudo pertencia à região (NUTS III) da Grande Lisboa (concelhos de Lisboa, Odivelas, Oeiras, Sintra, Amadora, Cascais, Loures, Mafra e Vila Franca de Xira). As restantes farmácias pertenciam à região do Oeste (concelhos de Torres Vedras, Alenquer e Lourinhã) e da Lezíria do Tejo (concelho da Azambuja) (Tabela 18).

Em média, as farmácias tinham 50.05 m<sup>2</sup> (DP 33.06) de área de atendimento ao público, sendo que a farmácia de menores dimensões apresentava 4 m<sup>2</sup> e a maior 200 m<sup>2</sup>. Entre as 87 farmácias com informação sobre a área de atendimento, 44 (50.6%) tinham menos de 50 m<sup>2</sup>, 39 (44.8%) tinham entre 50 a 100 m<sup>2</sup> e apenas 4 (4.6%) tinham mais de 100 m<sup>2</sup> (Tabela 18).

Relativamente ao quadro dos funcionários, encontrou-se uma média de 3.22 (DP 1.65) farmacêuticos por farmácia, com um mínimo de 1 e máximo de 12, e uma média de 2.59 (DP 1.66) ajudantes técnicos e praticantes, com um mínimo de 0 e um máximo de 8. Na Tabela 18 pode-se observar a razão entre o número de farmacêuticos e o número de ajudantes técnicos e praticantes de farmácia. Verificou-se que em 59 (48%) farmácias o número de farmacêuticos era superior ao de técnicos e / ou praticantes, enquanto em 38 casos (30.9%) os farmacêuticos estavam em minoria.

**Tabela 18.** Caracterização das farmácias participantes

Variável	N total	Domínio	Frequências N (%)
Zona do concelho	126	NUTS III* Grande Lisboa	111 (88.1)
		NUTS III* Oeste	12 (9.5)
		NUTS III* Lezíria do Tejo	3 (2.4)
Área de atendimento ao público	87	<50 m <sup>2</sup>	44 (50.6)
		50-100 m <sup>2</sup>	39 (44.8)
		>100 m <sup>2</sup>	4 (4.6)
Razão nº farmacêuticos/ nº técnicos+praticantes	123	<1	38 (30.9)
		1	26 (21.1)
		>1	59 (48)

\* NUTS III – Unidades territoriais para fins estatísticos de nível III

#### 4.4.3 Caracterização dos farmacêuticos participantes

##### Caracterização sócio-demográfica dos farmacêuticos

A Tabela 19 apresenta as características sócio-demográficas dos farmacêuticos que participaram no estudo. Na sua maioria foram jovens adultos (93, 75%), do sexo feminino (104, 83.9%), licenciados ou com mestrado integrado (104, 83.2%) e com 1 a 10 anos de exercício profissional em farmácia comunitária (88, 71%). A média de idades da amostra foi 34.85 anos (DP 11.46), com um mínimo de 23 e máximo de 88 anos, sendo a média de número de anos de exercício profissional de 9.34 (DP 9.55), com um mínimo de 1 e máximo de 59 anos.

**Tabela 19.** Caracterização sócio-demográfica dos farmacêuticos participantes

Variável	N total	Domínio	Frequências N (%)
Grupo etário	124	< 40	93 (75)
		40-65	28 (22.6)
		> 65	3 (2.4)
Género	124	Feminino	104 (83.9)
		Masculino	20 (16.1)
Grau académico	125	Licenciatura/Mestrado integrado	104 (83.2)
		Pós-graduação	13 (10.4)
		Mestrados 2º Ciclo Bolonha	7 (5.6)
		Doutoramento	1 (0.8)
Anos de exercício profissional	124	1-10	88 (71)
		11-20	21 (16.9)
		21-30	10 (8.1)
		31-40	4 (3.2)
		41.-50	0 (0.0)
		51-60	1 (0.8)

***Caracterização dos farmacêuticos quanto à sua formação e motivação para a intervenção no doente sob terapêutica anticoagulante oral***

A maioria dos farmacêuticos da amostra reportou não ter formação específica na área da anticoagulação oral (113, 91.9%), não ter conhecimentos adequados para aconselhamento e monitorização do doente anticoagulado (68, 55.3%), embora considerem que os Cuidados Farmacêuticos neste âmbito constituem uma mais-valia (121, 97.6%) (Tabela 20).

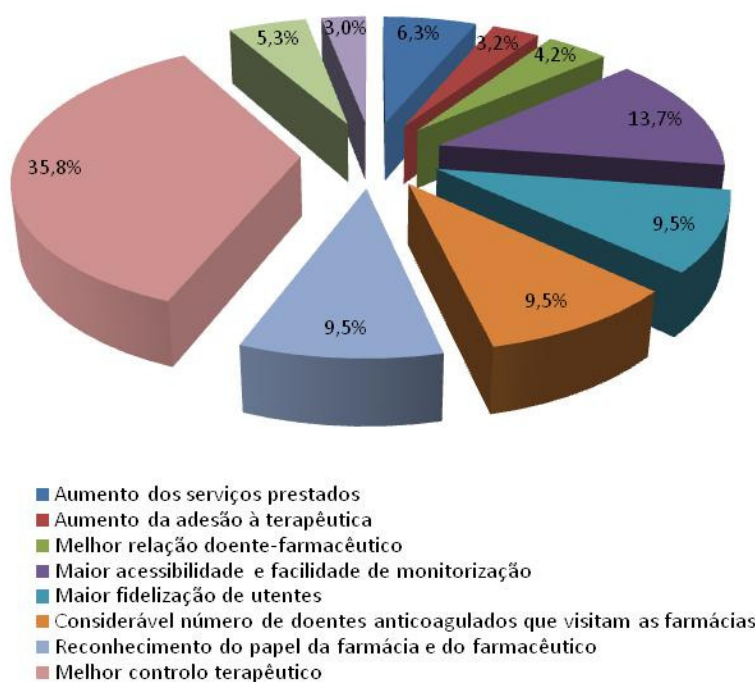
Apenas 10 (8.1%) farmacêuticos referiram ter formação específica na área dos ACOs: 3 tinham mestrado ou pós-graduação em Cuidados Farmacêuticos, 1 tinha pós-graduação em Farmacoterapia, 2 receberam formação de um laboratório que comercializa coagulómetros, 2 frequentaram um curso no âmbito das análises clínicas e 1 desenvolveu a monografia final de curso sobre esta temática.

***Tabela 20. Caracterização dos farmacêuticos quanto à sua formação e motivação para a intervenção no doente sob terapêutica anticoagulante oral***

Variável	N total	Domínio	Frequências N (%)
Formação específica	123	Sim	10 (8.1)
		Não	113 (91.9)
Reporte de conhecimentos adequados	123	Sim	55 (44.7)
		Não	68 (55.3)
CF/AF como uma mais-valia *	124	Sim	121 (97.6)
		Não	3 (2.4)
Conhecimento de coagulómetros	126	Sim	112 (88.9)
		Não	14 (11.1)

\* CF – Cuidados Farmacêuticos, AF – Acompanhamento Farmacoterapêutico

A falta de formação foi o único motivo apresentado para os Cuidados Farmacêuticos no doente sob terapêutica ACO não serem considerados como uma mais-valia por 3 farmacêuticos. Os motivos apresentados para estes serem encarados como uma mais-valia encontram-se na Figura 13. Em primeiro lugar, com 35.8% das respostas, foi referido o melhor controlo terapêutico e, em segundo lugar, com 13.7%, a maior acessibilidade e facilidade de monitorização. Com 9% cada, foi ainda referida uma maior fidelização de utentes, o reconhecimento do papel da farmácia e do farmacêutico e o considerável número de doentes anticoagulados que frequentam as farmácias.



**Figura 13.** *Motivos para os farmacêuticos considerarem os Cuidados Farmacêuticos/Acompanhamento Farmacoterapêutico como uma mais-valia*

A existência de coagulómetros portáteis era do conhecimento da maioria dos doentes (112, 88,9%).

#### **4.4.4 Caracterização dos equipamentos e serviços prestados na farmácia**

Na sua maioria as farmácias da amostra em estudo não possuíam coagulómetro (113, 90,4%), assim como não possuíam registos dos doentes anticoagulados ou doentes em Cuidados Farmacêuticos/Acompanhamento Farmacoterapêutico (118, 93,7%, nos dois casos) (Tabela 21).

Das 8 farmácias que possuíam registos de doentes anticoagulados, 7 registavam o perfil farmacoterapêutico mas apenas 3 registavam os suplementos alimentares que os doentes tomavam. Relativamente à monitorização, somente 2 farmácias tinham registos do valor do INR. O registo sobre o tipo de monitorização era efectuado em 2 farmácias, mas apenas uma delas registava o valor do INR. Em caso algum havia registos da dieta, hábitos tabágicos, consumo de álcool, exercício físico ou periodicidade de monitorização. O médico assistente e o respectivo contacto estavam disponíveis apenas em 3 farmácias.

**Tabela 21.** Caracterização dos equipamentos e serviços prestados na farmácia

Variável	N total	Domínio	Frequências N (%)	CF/AF *	
				Sim N (%)	Não N (%)
Coagulómetro	125	Sim	12 (9.6)	2 (1.6)	10 (8)
		Não	113 (90.4)	6 (4.8)	107 (85.6)
Registos	126	Sim	8 (6.3)	3 (2.4)	5 (4)
		Não	118 (93.7)	5 (4)	113 (89,7)
CF/AF *	126	Sim	8 (6.3)	Não aplicável	
		Não	118 (93.7)		

\* CF – Cuidados Farmacêuticos, AF – Acompanhamento Farmacoterapêutico

As farmácias que possuíam doentes em Cuidados Farmacêuticos acompanhavam um mínimo de 3 doentes e um máximo de 40.

Apraz referir que as farmácias com registos dos doentes anticoagulados não são sobreponíveis às farmácias com doentes em Cuidados Farmacêuticos e que destas apenas 2 têm coagulómetro.

#### **4.4.5 Caracterização dos conhecimentos dos farmacêuticos sobre terapêutica anticoagulante oral**

Dos 120 farmacêuticos que responderam às questões sobre a terapêutica ACO, 75 (62.5%) deram exemplos, todos eles correctos, de situações clínicas que podem estar na base da prescrição do anticoagulante oral, sendo que 7 (5.8%) não souberam dar qualquer exemplo correcto.

Quando questionados sobre o parâmetro a utilizar para monitorizar esta terapêutica, 106 (88.3%) farmacêuticos responderam ser o INR (ou TP), enquanto 10 (8.3%) não souberam nomear nenhum dos parâmetros de monitorização.

Relativamente ao intervalo terapêutico, a maioria dos participantes (46, 38.3%) não respondeu acertadamente à questão. No entanto, 46 (38.3%) farmacêuticos referiram o intervalo de INR entre 2 e 3, intervalo compatível com a maioria das situações clínicas, e 18 (15%) referiram um intervalo compatível com determinada situação em particular. Apenas 7 (5.8%)

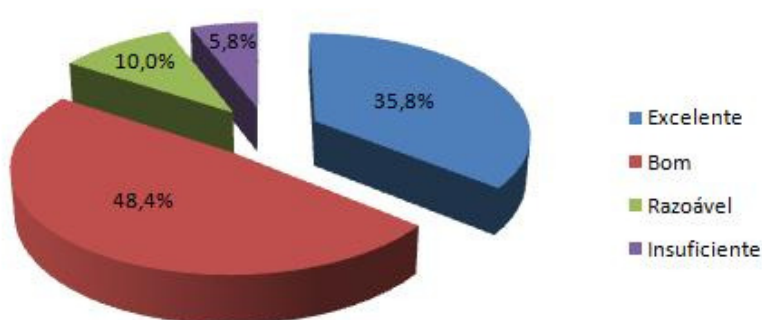
farmacêuticos não souberam que sinais de efeitos adversos esperar quando o valor do INR estivesse fora do intervalo terapêutico.

No que diz respeito a interações, verificou-se que a maioria dos farmacêuticos reconhece fármacos e os suplementos alimentares que interagem com os ACOs, com 116 (96.7%) e 91 (75.8%), respectivamente, dos participantes a citarem exemplos correctos na sua totalidade (Tabela 22).

**Tabela 22.** *Análise dos conhecimentos demonstrados pelos farmacêuticos sobre a terapêutica anticoagulante oral*

Questões	Respostas		
	Correcta N (%)	Parcialmente Correcta N (%)	Incorrecta N (%)
Situação clínica	75 (62.5)	38 (31.7)	7 (5.8)
Parâmetro de monitorização	106 (88.3)	4 (3.3)	10 (8.3)
Intervalo terapêutico	46 (38.3)	18 (15)	56 (46.7)
Sinais de efeitos adversos	61 (50.8)	52 (43.3)	7 (5.8)
Interações medicamentosas	116 (96.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
Interações com suplementos alimentares	91 (75.8)	10 (8.3)	19 (15.8)

A Figura 14 representa o nível de conhecimento demonstrado pelos farmacêuticos sobre a terapêutica ACO. Em geral, este foi positivo, com 58 (48.4%) farmacêuticos a demonstrarem possuir bons conhecimentos e 43 (35.8%) farmacêuticos excelentes conhecimentos sobre a terapêutica ACO. Importa referir que 7 farmacêuticos (5.8%) apresentaram um nível de conhecimento insuficiente.



**Figura 14.** Nível de conhecimento demonstrado pelos farmacêuticos sobre a terapêutica ACO

#### 4.4.6 Caracterização da prática farmacêutica

Apenas 1 (0.8%) farmacêutico da amostra em estudo interage regularmente com uma equipa clínica (no centro de saúde) no âmbito do acompanhamento do doente sob terapêutica ACO. O contacto com o médico por motivos de segurança ou efectividade da medicação de um doente anticoagulado foi realizado por 14 (11.2%) farmacêuticos nos 6 meses anteriores à participação no estudo. No que diz respeito à relação com os doentes, as percentagens subiram, com 88 (71%) farmacêuticos a alertar os doentes para sinais de efeitos adversos e 89 (72.4%) para a necessidade de uma monitorização periódica da terapêutica ACO, no semestre anterior à resposta ao questionário. A adesão à terapêutica destes doentes foi promovida por 86 (69.9%) farmacêuticos no mesmo período de tempo.

Quando solicitada a dispensa de um medicamento não sujeito a receita médica por um doente sob terapêutica ACO, 8 (6.6%) farmacêuticos fazem a dispensa sem necessitarem de consultar fontes de informação, enquanto 98 (80.3%) consultam determinadas fontes antes da dispensa. As fontes de informação mais consultadas são, por ordem decrescente, o *software* da farmácia (Sifarma®), o RCM ou folheto informativo e o Prontuário Terapêutico. Apesar de menos consultadas, há a referir a internet, o Simposium ou o Índice Terapêutico, o Martindale e o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME). No entanto, 15 (12.3%) farmacêuticos optam habitualmente por não dispensar qualquer MNSRM aos doentes anticoagulados e reportar ao médico, e 1 (0.8%) farmacêutico é da opinião que estes doentes têm conhecimento dos medicamentos que podem ou não tomar.

Quando solicitada a dispensa de um suplemento alimentar por um doente sob terapêutica ACO, 70 (58.8%) farmacêuticos consultam habitualmente fontes de informação.



Maioritariamente, as fontes de informação consultadas são, por ordem decrescente, o RCM ou o folheto informativo do medicamento ou do suplemento, o *software* da farmácia (Sifarma<sup>®</sup>), a internet, o CEDIME, o Simposium ou Índice Terapêutico e o Prontuário. No entanto, 12 (10.1%) farmacêuticos reportam não necessitar de consultar fontes de informação para dispensar o suplemento alimentar mais adequado ao doente sob terapêutica ACO. O reporte ao médico é a opção comum a 36 (30.3%) farmacêuticos que habitualmente não fazem este tipo de dispensa. Por último, 1 (0.8%) farmacêutico é da opinião que estes doentes têm conhecimento dos suplementos alimentares que podem ou não tomar.

Tabela 23. Caracterização da prática farmacêutica

Variável	N total	Domínio	Frequências N (%)
Interação numa equipa de saúde	124	Sim	1 (0.8)
		Não	123 (99.2)
		Não me lembro	0 (0)
Contacto com o médico	125	Sim	14 (11.2)
		Não	91 (72.8)
		Não me lembro	20 (16)
Informação sobre sinais de efeitos adversos	124	Sim	88 (71)
		Não	28 (22.6)
		Não me lembro	8 (6.5)
Promoção da monitorização periódica	123	Sim	89 (72.4)
		Não	29 (23.6)
		Não me lembro	5 (4.1)
Promoção da adesão à terapêutica	123	Sim	86 (69.9)
		Não	26 (21.1)
		Não me lembro	11 (8.9)
Dispensa de medicamento não sujeito a receita médica	122	Não dispensa/Reporta ao médico	15 (12.3)
		Consulta fontes de informação	98 (80.3)
		Não consulta fontes de informação	8 (6.6)
		Doentes sabem o que podem ou não tomar	1 (0.8)
Dispensa de suplemento alimentar	119	Não dispensa/Reporta ao médico	36 (30.3)
		Consulta fontes de informação	70 (58.8)
		Não consulta fontes de informação	12 (10.1)
		Doentes sabem o que podem ou não tomar	1 (0.8)

## **4.5 Discussão dos resultados**

A quase totalidade dos farmacêuticos (97.6%) encara os Cuidados Farmacêuticos no âmbito do doente sob terapêutica ACO como uma mais-valia, maioritariamente por considerar que permitem atingir um melhor controlo da terapêutica. Na realidade, dada a proporção de valores do INR dentro da margem terapêutica e a periodicidade de monitorização, estudos demonstraram que as farmácias comunitárias podem efectivamente implementar programas de educação e de monitorização da anticoagulação, e que um serviço de anticoagulação prestado por farmacêuticos comunitários é pelo menos tão efectivo como o mesmo serviço prestado por médicos de medicina geral e familiar.<sup>112-113</sup>

A segunda razão mais apresentada para os farmacêuticos considerarem os Cuidados Farmacêuticos nesta área como uma mais-valia foi a maior acessibilidade e a consequente maior facilidade de monitorização. Dado que as farmácias estão inseridas na comunidade, a prestação de um serviço de anticoagulação nas farmácias comunitárias facilita a monitorização, reduzindo os tempos de espera e melhorando a acessibilidade, especialmente de doentes com fraca mobilidade e em zonas rurais, onde muitas vezes o farmacêutico é o único profissional de saúde disponível.

Sob o ponto de vista da farmácia e não do doente, a fidelização de utentes e o reconhecimento do papel da farmácia e do farmacêutico foram também motivos apresentados para os Cuidados Farmacêuticos no doente sob terapêutica ACO serem vistos como uma mais-valia.

Apesar destes factos e da maioria dos farmacêuticos (88.9%) ter conhecimento da comercialização de coagulómetros portáteis, apenas em 9.6% dos casos possuem coagulómetro, 6.3% possuem registos destes doentes e 6.3% prestam Cuidados Farmacêuticos nesta área. Das 12 farmácias que possuem coagulómetro, apenas duas fazem o acompanhamento de doentes anticoagulados. Por outro lado, 6 farmácias, apesar de não terem coagulómetro e consequentemente não poderem realizar o teste do INR na farmácia, fazem o acompanhamento do doente.

Facto incoerente é que 5 farmácias sem registos dos doentes anticoagulados afirmam ter doentes em Cuidados Farmacêuticos/Acompanhamento Farmacoterapêutico neste âmbito. Tal leva à suspeita que o conceito de Cuidados Farmacêuticos ou Acompanhamento

Farmacoterapêutico não é entendido por todos os participantes no estudo como um processo continuado, sistematizado e documentado.

Das farmácias que possuem registos, estes essencialmente comportam o perfil farmacoterapêutico e, em alguns casos, também os suplementos alimentares, o valor do INR e o tipo de monitorização. Em caso algum há registos da dieta, hábitos tabágicos, consumo de álcool e exercício físico, todos eles determinantes da resposta anticoagulante.

Embora os farmacêuticos não tenham sido questionados sobre o motivo da não implementação deste serviço, a resposta a essa questão poderá aproximar-se às encontradas no estudo de Jackson *et al.* (2005) na Austrália, e de Buhagiar *et al.* (2009) em Malta, em que as principais barreiras foram a necessidade de treino, o tempo necessário para prestar o serviço, o custo elevado e a relação com o médico.<sup>114, 116</sup>

Relativamente aos custos, Jackson *et al.* (2005) e de Buhagiar *et al.* (2009) verificaram que os doentes estariam dispostos a pagar pelo serviço, mas que os custos elevados eram impeditivos por parte dos farmacêuticos.<sup>114, 116</sup> Em Portugal, um coagulómetro portátil importa às farmácias o valor aproximado de 700€ e as tiras reactivas o valor de 66€ (12 unidades) ou 265€ (48 unidades). Os utentes pagam em norma 8€ pelo serviço prestado, o que significa ser necessário a farmácia testar cerca de 200 vezes o INR para o serviço passar a ser rentável, o que na maioria dos casos não é sustentável ou o proprietário não está disposto a tal investimento.

Para além do tempo necessário ao acompanhamento destes doentes, outra barreira em muitos dos casos poderá ser a necessidade do contacto com o médico. Para os doentes australianos, a impossibilidade dos farmacêuticos ajustarem a dose do ACO torna-se numa barreira à utilização do serviço. Por outro lado, apesar de os médicos avaliarem o serviço como positivo, não consideraram úteis as sugestões dos farmacêuticos.<sup>114</sup> O facto de apenas 11.2% dos farmacêuticos do presente estudo terem contactado o médico assistente por razões de segurança ou efectividade dos anticoagulantes orais, apenas 2.4% terem o registo do contacto, e apenas 0.8% interagirem numa equipa de saúde, ilustra a barreira entre médicos e farmacêuticos que existe também em Portugal.

Recentemente na Holanda, Drewes *et al.* (2011) demonstrou que a colaboração entre profissionais de saúde envolvidos na terapêutica ACO é limitada pela falta de conhecimentos, ausência de consenso e uma limitada troca de informação. A educação, a realização de

protocolos multidisciplinares e alterações na alocação de funções, foram identificadas como formas de melhorar esta colaboração, sendo para isso necessário ultrapassar barreiras como a falta de motivação e a falta de tempo e recursos.<sup>150</sup>

Apesar de se ter verificado que a maioria dos farmacêuticos tem bons conhecimentos sobre a terapêutica ACO, a maioria reportou não ter formação específica na área da anticoagulação oral e não ter conhecimentos adequados para o aconselhamento e monitorização destes doentes. Este facto demonstra que se sentem inseguros para promover a monitorização dos doentes anticoagulados, mas o nível de conhecimento demonstrado aliado a um treino adequado permitiriam ganhar a confiança sentida pelos farmacêuticos do estudo de Jackson *et al.* (2005) na prestação deste tipo de serviço.<sup>114</sup>

Embora a maioria dos farmacêuticos desconheça o intervalo terapêutico do INR, estes estão sensibilizados para a importância da monitorização, dado que 72.4% alertaram pelo menos um doente da necessidade de monitorização periódica do INR no semestre anterior à participação no estudo. A maioria dos farmacêuticos sabe reconhecer e alerta os doentes para sinais de efeitos adversos, assim como promove a adesão à terapêutica dos doentes anticoagulados.

Apesar de reconhecerem as interações medicamentosas e com suplementos alimentares, a maioria dos farmacêuticos consulta fontes de informação antes da dispensa de um MNSRM ou suplemento alimentar ou não procede à dispensa reportando ao médico. Para dispensa de MNSRM as principais fontes de informação consultadas são o software da farmácia (maioritariamente o *Sifarma*, cuja informação base para inclusão de informação são essencialmente os RCMs), RCMs ou folhetos informativos e o Prontuário Terapêutico, possivelmente por serem os de mais fácil e rápido acesso ao balcão da farmácia.

Relativamente aos suplementos alimentares, também o RCM do medicamento ou o folheto informativo do medicamento ou do suplemento, assim como o *Sifarma*, são as fontes mais utilizadas. Apraz referir que o *Sifarma* não tem informação disponível sobre os suplementos alimentares e que, muitos destes, não incluem folheto informativo ou este não inclui informação sobre interações com medicamentos, e que o RCM do Varfine<sup>®</sup> apenas nomeia a vitamina E e o do Sintrom<sup>®</sup> o hipericão.<sup>40, 42</sup> Verificou-se uma maior retracção na dispensa de suplementos alimentares, com 30.3% farmacêuticos a reportar ao médico, face a 12.3% no caso dos MNSRM. Este facto está de acordo com os conhecimentos demonstrados, em que

houve uma maior percentagem de farmacêuticos a identificar correctamente as interacções medicamentosas (96.7%) em relação às interacções com suplementos alimentares (78.8%), o que possivelmente se deverá à escassez de informação sobre suplementos alimentares em compêndios de informação sobre medicamentos.

Esta atitude face à dispensa de MNSRM e suplementos a doentes anticoagulados dever-se-á à grande extensão da lista de interacções e à margem terapêutica estreita dos ACOs, aliado ao facto de não se sentirem preparados para o aconselhamento a este tipo de doentes. Note-se que as questões que avaliaram os conhecimentos sobre interacções apenas solicitaram a nomeação de exemplos, não significando assim que os farmacêuticos que responderam correctamente soubessem reconhecer todas as interacções e suas relevâncias.

As limitações deste estudo reflectem sobretudo as desvantagens da aplicação de um inquérito postal. Apesar de constituírem uma forma eficiente de recolha de informação, estes dependem da motivação, honestidade, memória, capacidade de respostas dos inquiridos e da necessidade de obter uma taxa de resposta suficiente que permita que os dados recolhidos sejam representativos da população em estudo.<sup>153</sup>

De forma a evitar resultados enviesados pela taxa de não-resposta foi enviada uma carta convite aos directores técnicos de cada farmácia, onde se procurou motivá-los e alertá-los para a importância da resposta. O anonimato não foi garantido apenas para os farmacêuticos que pretenderam o envio de um certificado de participação, sendo em todos os casos garantida a confidencialidade, aspecto de que foram informados no cabeçalho anexo ao questionário. Também na carta convite foi explícito que o questionário não demoraria mais de 10 minutos a ser preenchido e foi enviado um envelope com taxa paga para a devolução, pelo que o tempo dispensado para a resposta seria mínimo e o custo associado seria nulo.

O pré-teste demonstrou que o questionário era claro, mas foi facultado o contacto telefónico para esclarecimento de qualquer dúvida. Os participantes foram ainda informados de que a participação no estudo poderia ser submetida a creditação pela Ordem dos Farmacêuticos.

No entanto, numa primeira fase obteve-se apenas uma taxa de resposta de 13.6%. De acordo com a bibliografia, tentou-se maximizar o número de respostas através de uma chamada telefónica para os directores técnicos convidados, cerca de três semanas após o envio do questionário, tendo a taxa de resposta aumentado para o valor final de 19.3%.<sup>154</sup> Apesar deste valor não se afastar do apontado pela literatura especializada para este tipo de inquérito (10 a

30%), possivelmente um dos grandes motivos para a não resposta das farmácias coincidiu com uma atitude defensiva por parte dos farmacêuticos, visto a maioria não prestar o serviço em causa e por eventualmente sentirem que os seus conhecimentos e prática estavam a ser avaliados.<sup>154-155</sup>

## **4.6 Conclusões**

O estudo permite concluir que a maioria dos farmacêuticos não têm formação específica na área da anticoagulação oral e reporta não ter conhecimentos adequados para efectuar o aconselhamento e monitorização nesta área. No entanto, no geral, demonstram bons conhecimentos sobre a terapêutica ACO, à excepção do intervalo terapêutico do INR.

A maioria alerta os doentes para os sinais de efeitos adversos, para a necessidade de monitorização, e promove a adesão à terapêutica dos doentes anticoagulados. Quando solicitada a dispensa de um MNSRM ou suplemento alimentar, consultam maioritariamente fontes de informação credíveis ou não dispensam, redireccionando para o médico. Contudo, a interacção com uma equipa de saúde ou o contacto com o médico raramente acontece, o que constitui um obstáculo à implementação do serviço de monitorização do doente sob terapêutica ACO.

A maioria dos farmacêuticos tem conhecimento da comercialização de coagulómetros portáteis, mas apenas 9.6% das farmácias possuem um. No entanto, nem todas as farmácias que possuem coagulómetro fazem acompanhamento dos doentes, e as farmácias que fazem acompanhamento não possuem registos dos doentes ou têm falta de registos importantes como os hábitos alimentares, tabágicos, consumo de álcool, exercício físico, periodicidade de monitorização e médico assistente e respectivo contacto.

O papel que o farmacêutico comunitário pode desempenhar nesta área é uma oportunidade para a prestação de um serviço de valor acrescentado. Os farmacêuticos têm competências para a monitorização do INR, para fornecer a educação ao doente e familiares, para incrementar a adesão à terapêutica e, por ser o profissional de saúde mais próximo do doente em ambulatório, pode detectar alterações no perfil farmacoterapêutico ou nos hábitos do doente que possam conduzir a alterações da resposta anticoagulante (ex: suplementos alimentares, hábitos alimentares, alterações de peso, nível de exercício físico, comorbilidades).

Em Portugal há ainda um longo caminho a percorrer, mas se os farmacêuticos confrontarem as suas inseguranças aliando os conhecimentos base que possuem à formação específica e ao treino necessário, se em conjunto com o médico apostarem na implementação de um serviço

de Acompanhamento Farmacoterapêutico do doente sob terapêutica ACO, irão receber o retorno do investimento, através de uma maior fidelização de utentes e da obtenção de *outcomes* que contribuem para a melhoria da qualidade de vida do doente.



## **CAPÍTULO 5**

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

---

A presente investigação consistiu na realização de três estudos epidemiológicos do tipo observacional e descritivo, cujos objectivos principais foram contribuir para o conhecimento da evolução do consumo de ACOs em Portugal Continental, para o conhecimento do perfil do doente sob terapêutica ACO, bem como caracterizar a intervenção farmacêutica realizada nas farmácias comunitárias com vista a um melhor controlo deste tipo de doentes.

Relativamente à análise de consumo dos ACOs, verificou-se uma taxa de crescimento de 66% entre 2000 e 2007 em Portugal Continental, assim como uma assimetria na distribuição geográfica deste consumo. Importa ainda referir que, apesar do crescimento verificado, existe uma menor prescrição comparativamente a outros países da Europa.

No que diz respeito aos doentes anticoagulados, maioritariamente apresentam um diagnóstico de fibrilhação auricular, são aderentes ao regime terapêutico e não têm dificuldades na toma, estão bem informados acerca da terapêutica anticoagulante, e monitorizam o INR em meio hospitalar com uma periodicidade mensal. A percentagem de doentes controlados foi de 62.3%.

Verificou-se que a polimedicação e a toma de medicamentos com potencial interacção com o ACO estão negativamente associadas ao controlo do INR, enquanto a toma do ACO há mais de um ano e o controlo da hipertensão arterial estão positivamente associados ao controlo da terapêutica.

As associações verificadas dão especial realce ao papel potencial do farmacêutico, visto este, por ser o profissional de saúde mais próximo do doente e que dispensa toda a sua medicação, estar numa posição privilegiada para detectar interacções, que, como já referido, estão associadas negativamente ao controlo do INR. Por outro lado, os farmacêuticos realizam a monitorização da pressão arterial, educam os doentes sobre estilos de vida saudáveis e promovem a adesão à terapêutica, contribuindo para o controlo da hipertensão arterial, outro factor associado ao controlo do INR neste estudo.

Concluiu-se que na maioria das farmácias a intervenção farmacêutica se baseia no alerta aos doentes para os sinais de efeitos adversos e para a necessidade de monitorização, na promoção da adesão à terapêutica, e na dispensa cuidada ou reporte ao médico quando solicitados MNSRM ou suplementos alimentares por doentes anticoagulados.

Embora os Cuidados Farmacêuticos tenham sido considerados pela quase totalidade dos farmacêuticos inquiridos como uma mais-valia, esta prática revelou-se pouco frequente.

Apesar da maioria dos farmacêuticos ter demonstrado bons conhecimentos sobre a terapêutica ACO, reportaram não ter conhecimentos adequados para efectuar o aconselhamento e monitorização destes doentes, o que revela uma insegurança da parte dos farmacêuticos, que se torna num dos obstáculos à não implementação deste serviço.

Apesar das limitações identificadas em cada um dos estudos e de acordo com a revisão bibliográfica efectuada, este trabalho apresenta pela primeira vez a caracterização do doente sob anticoagulação oral, assim como a avaliação do tipo de intervenção realizado nas farmácias comunitárias com vista a um melhor controlo destes doentes, em Portugal.

Seria pertinente que no futuro fosse feita uma nova análise da evolução de consumo, a partir de uma base de dados mais recente, de forma a identificar possíveis flutuações no consumo dos AVK após introdução no mercado, em 2010, dos novos anticoagulantes orais (dabigatrano e rivaroxabano).

De forma a ultrapassar as limitações do estudo que visou caracterizar o doente sob terapêutica ACO, seria importante replicar o estudo numa amostra representativa nacional e cuja definição do controlo do INR incluísse o tempo dentro do intervalo terapêutico, de forma a corroborar a percentagem de doentes com a terapêutica ACO controlada.

Tendo em consideração que se verificaram assimetrias geográficas a nível do consumo, seria uma mais-valia realizar um novo estudo para avaliar a intervenção farmacêutica a nível nacional, de forma a confirmar se os dados obtidos nas farmácias comunitárias do distrito de Lisboa se aplicam, por exemplo, às farmácias dos distritos de Viana do Castelo, Porto, Braga e Évora, onde o consumo de AVK é superior à média nacional.

## **CAPÍTULO 6**

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Macedo, T. (2001) Modificadores da Hemostase. In: Osswald, W.; Guimarães, S. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto, Porto Editora, pp 560-581.
2. Vander, A.; Sherman, J.; Luciano, D. (2001) Homeostatic Mechanisms and Cellular Communication. In: Vander, A.; Sherman, J.; Luciano, D. *Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. New York, McGraw-Hill, pp 452-462.
3. Hambleton, J. (2004) Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Katzung, B. G. *Basic & Clinical Pharmacology*. Boston, McGraw-Hill, pp 543-560
4. Preckela, D.; Känelä, R. (2004) Regulation of Hemostasis by the Sympathetic Nervous System: Any Contribution to Coronary Artery Disease? *Heartdrug*, 4 (3), pp 123-130.
5. Wu, K. K.; Thiagarajan, P. (1996) Role of Endothelium in Thrombosis and Hemostasis. *Annu Rev Med*, 47, pp 315-31.
6. Israels, S.; Schwetz, N.; Boyar, R., *et al.* (2006) Bleeding Disorders: Characterization, Dental Considerations and Management. *J Can Dent Assoc*, 72 (9), pp 827-8271.
7. Ni, H.; Freedman, J. (2003) Platelets in Hemostasis and Thrombosis: Role of Integrins and their Ligands. *Transfus Afer Sci*, 28, pp 257-264.
8. Tanaka, K. A.; Key, N. S.; Levy, J. H. (2009) Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesth Analg*, 108, pp 1433-46.
9. El-Sayed, M.; Ali, Z.; Ahmadizad, S. (2004) Exercise and Training Effects on Blood Haemostasis in Health and Disease: An Update. *Sports Med*, 34 (3), pp 181-200.
10. Butenas, S.; Orfeo, T.; Mann, K. G. (2009) Tissue Factor in Coagulation: Which? Where? When?: Butenas Role of Tissue Factor in Blood Coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29 (12), pp 1989-1996.
11. Wittkowsky, A. K. (2004) Trombosis. In: Koda-Kimble, M. A.; Young, Y. L.; Kradjan, W. A., *et al.* *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp 16.1-16.34.
12. Nowak, T J; Handford, A G (1999) Hemodynamic Disorders. In: Nowak, T. J.; Handford, A. G. *Essentials of Pathophysiology. Concepts and Applications for Health Care Professionals*. Boston, McGraw-Hill, pp 190-23.
13. Grossman, A. B.; Sowa, M. (2004) A Closer Look at Deep Vein Thrombosis. *Podiatry Today*, 17 (12), pp 30-34.
14. Huerta, C.; Johansson, S.; Wallander, M., *et al.* (2007) Risk Factors and Short-term Mortality of Venous Thromboembolism Diagnosed in the Primary Care Setting in United Kingdom. *Arch Intern Med*, 167, pp 935-943.
15. Næss, I. A.; Christiansen, S. C.; Romundstad, P., *et al.* (2007) Incidence and Mortality of Venous Thrombosis: A Population-based Study. *J Thromb Haemost*, 5, pp 692-699.
16. White, R. H. (2003) The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*, 107, pp I.4-I.8.
17. Severinsen, M. T.; Johnsen, S. P.; Tjønneland, A., *et al.* (2010) Body Height and Sex-related Differences in Incidence of Venous Thromboembolism: A Danish follow-up study. *Eur J Intern Med*, 21, pp 268-272.
18. Silversten, M. D.; Heit, J. A.; Mohr, D. N., *et al.* (1998) Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med*, 158, pp 585-593.
19. Heit, J. A. (2005) Venous Thromboembolism: Disease Burden, Outcomes and Risk Factors. *J Thromb Haemost*, 3, pp 1611-1617.
20. Bounameaux, H. (2006) Overview of Venous Thromboembolism. In: Colman, R. W.; Clowes, A. W.; Goldhaber, S. Z., *et al.* *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
21. Anderson, F. A. J.; Spencer, F. A. (2003) Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*, 107, pp I.9-I.16.

22. Anderson, F. A. J.; Wheeler, H. B. (1992) Physician Practices in the Management of Venous Thromboembolism: a Community-wide Survey. *J Vasc Surg*, 16 (5), pp 707-714.
23. Weitz, J. I. (2006) Emerging Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*, 96, pp 274-84.
24. Haas, S. (2008) New Oral Xa and IIa Inhibitors: Updates on Clinical Trial Results. *J Thromb Thrombolysis*, 25, pp 52-60.
25. Hirsh, J.; Raschke, R. (2004) Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapt. *Chest*, 126, pp 188s-203s.
26. Lassen, M. R.; Laux, V. (2008) Emergence of New Oral Antithrombotics: a Critical Appraisal of their Clinical Potencial. *Vasc Health Risk Manag*, 4 (6), pp 1373-1386.
27. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Fragmin. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=22049&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=22049&tipo_doc=rcm) [Consult. Fevereiro de 2011].
28. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Lovenox. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5227&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5227&tipo_doc=rcm) [Consult. Fevereiro de 2011].
29. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Fraxiparina. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3661&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3661&tipo_doc=rcm) [Consult. Fevereiro de 2011].
30. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Innohep. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=48595&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48595&tipo_doc=rcm) [Consult. Fevereiro de 2011].
31. Nisio, M.; Middeldorp, S.; Büller, H. R. (2005) Drud Therapy: Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med*, 353, pp 1028-1040.
32. EMA - European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Revasc. *Product Information*. [Internet] Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000104/WC500055498.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000104/WC500055498.pdf) [Consult. Fevereiro de 2011].
33. EMA - European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Refludan. *Product Information*. [Internet] Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000122/WC500049442.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000122/WC500049442.pdf) [Consult. Fevereiro de 2011].
34. EMA - European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Angiox. *Product Information*. [Internet] Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000562/WC500025076.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000562/WC500025076.pdf) [Consult. Fevereiro de 2011].
35. EMA - European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Pradaxa. *Product Information*. [Internet] Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) [Consult. Fevereiro de 2011].
36. EMA - European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Arixtra. *Product Information*. [Internet] Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000403/WC500027746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000403/WC500027746.pdf) [Consult. Fevereiro de 2011].

37. Eriksson, B. I.; Borris, L. C.; Dahl, O. E., *et al.* (2006) A Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for Thromboprophylaxis After Total Hip Replacement. *Circulation*, 114, pp 2374-2381.
38. Duggan, S. T.; Scott, L. J.; Plosker, G. L. (2009) Rivaroxaban. A Review of its Use for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Hip or Knee Replacement Surgery. *Drugs*, 69 (13), pp 1829-1851.
39. EMA - European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Xarelto. *Product Information*. [Internet] Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/PT\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/PT_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) [Consult. Fevereiro de 2011].
40. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Varfine. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9007&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm) [Consult. Maio de 2010].
41. Duxbury, B. M.; Poller, L. (2001) State-of-the-Art Review: The Oral Anticoagulant Saga: Past, Present, and Future. *Clin Appl Thromb Hemost* 7(4), pp 269-275.
42. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Sintrom. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7906&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7906&tipo_doc=rcm) [Consult. Maio de 2010].
43. Ansell, J.; Hirsh, J.; Hylek, E., *et al.* (2008) Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, pp 160S-198S.
44. Hirsh, J.; Dalen, J.; Anderson, D., *et al.* (2001) Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*, 119, pp 8S-21S.
45. Silva, R. L.; Sousa, J. C.; Calisto, C., *et al.* (2007) Terapêutica Hipocoagulante Oral. Fundamentos, Orientação Clínica e Recomendações. *Rev Port Cardiol*, 26, pp 769-788.
46. Gage, B. F.; Lesko, L. J. (2008) Pharmacogenetics of Warfarin: Regulatory, Scientific, and Clinical Issues. *J Thromb Thrombolysis*, 25 (1), pp 45-51.
47. Tadros, R.; Shakib, S. (2010) Warfarin. Indications, Risks and Drug Interactions. *Aust Fam Physician*, 39 (7), pp 476-479.
48. Schwarz, U. I.; Stein, C. M. (2006) Genetic Determinants of Dose and Clinical Outcomes in Patients Receiving Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther*, 80, pp 7-12.
49. Correio Farmacêutico. *Anticoagulantes Orales: Seguimiento Farmacoterapeutico*. [Internet] Disponível em <http://www.correofarmacaceutico.com/documentos/anti190404.pdf> [Consult. Fevereiro de 2009].
50. Santos, F. C.; Maffer, F. H. d. A.; Carvalho, L. R. d., *et al.* (2006) Complicações da Terapia Anticoagulante com Varfarina em Pacientes com Doença Vascular Periférica: Estudo Coorte Prospectivo. *J Vasc Bras*, 5 (3), pp 194-202.
51. Palareti, G.; Legnani, C.; Guazzaloca, G., *et al.* (2005) Risks Factors for Highly Unstable Response to Oral Anticoagulation: a Case-Control Study. *Brit J Haematol*, 129, pp 72-78.
52. Beest, F. J. A. P.; Geleijnse, J. M.; Meegen, E. v., *et al.* (2002) Lifestyle and Diet as Risk Factors for Overanticoagulation. *J Clin Epidemiol*, 55, pp 411-417.
53. White, P. J. (2010) Patient Factors that Influence Warfarin Dose Response. *J Pharm Pract*, 23 (3), pp 194-204.
54. Whitley, H. P.; Fermo, J. D.; Chumney, E. C. G., *et al.* (2007) Effect of Patient-Specific Factors on Weekly Warfarin Dose. *Ther Clin Risk Manag*, 3 (3), pp 499-504.
55. Absher, R. K.; Moore, E. M.; Parker, M. H. (2002) Patient-Specific Factors Predictive of Warfarin Dosage Requirements. *Ann Pharmacother*, 36, pp 1512-1517.

56. Blann, A.; Hewitt, J.; Siddiqui, F., *et al.* (1999) Racial Background is a Determinant of Average Warfarin Dose Required to Maintain the INR Between 2.0 and 3.0. *Brit J Haematol*, 107, pp 207-209.
57. Cushman, M.; Booth, S. L.; Possidente, C. J., *et al.* (2011) The Association of Vitamin K Status with Warfarin Sensitivity at the Onset of Treatment. *Brit J Haematol*, 112, pp 572-577.
58. Evans, M.; Lewis, G. M. (2005) Increase in International Normalized Ratio After Smoking Cessation in a Patient Receiving Warfarin. *Pharmacotherapy*, 25 (11), pp 1656-1659.
59. Sebastian, J. L.; Tresch, D. D. (2000) Use of Oral Anticoagulants in Older Patients. *Drugs Aging*, 16 (6), pp 409-435.
60. Fang, M. C.; Machtinger, E. L.; Wang, F., *et al.* (2006) Health Literacy and Anticoagulation-Related Outcomes Among Patients Taking Warfarin. *J Gen Intern Med*, 21, pp 841-846.
61. Barcellona, D.; Contu, P.; Marongiu, F. (2002) Patient Education and Oral Anticoagulation Therapy. *Haematologica*, 87, pp 1081-1086.
62. Parker, C. S.; Chen, Z.; Price, M., *et al.* (2007) Adherence to Warfarin Assessed by Electronic Pill Caps, Clinician Assessment, and Patient Reports: Results from the IN-RANGE Study. *J Gen Intern Med*, 22, pp 1254-1259.
63. Arnsten, J. H.; Gelfand, J. M.; Singer, D. (1997) Determinants of Compliance with Anticoagulation: a Case-Control Study. *Am J Med*, 103, pp 11-17.
64. Rose, A. J.; Hylek, E. M.; Ozonoff, A., *et al.* (2010) Patient Characteristics Associated with Oral Anticoagulation Control: Results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemostasis*, 8 (10), pp 2182-2191.
65. Demirkan, K.; Stephens, M. A.; Newman, K. P., *et al.* (2000) Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States. *South Med J*, 93 (5), pp 448-454.
66. Beest, F. J. A. P.; Meegen, E.; Rosendaal, F. R., *et al.* (2001) Characteristics of Anticoagulant Therapy and Comorbidity Related to Overanticoagulation. *Thromb Haemost.*, 86 (2), pp 569-574.
67. Limdi, N. A.; Limdi, M. A.; Cavallari, L., *et al.* (2010) Warfarin Dosing in Patients with Impaired Kidney Function. *Am J Kidney Dis*, 56 (5), pp 823-831.
68. Rose, A. J.; Sharman, J. P.; Ozonoff, A., *et al.* (2007) Effectiveness of Warfarin among Patients with Cancer. *J Gen Intern Med*, 22, pp 997-1002.
69. Cadiou, G.; Levesque, H.; Grassi, V., *et al.* (2008) Risk Factors of Vitamin K Antagonist Overcoagulation. A Case-Control Study in Unselected Patients Referred to an Emergency Department. *Thromb Haemost.*, 100 (4), pp 685-692.
70. Sconce, E. A.; Khan, T. I.; Wynne, H. A., *et al.* (2005) The Impact of CYP2C9 and VKORC1 Genetic Polymorphism and Patient Characteristics Upon Warfarin Dose Requirements: Proposal for a New Dosing Regimen. *Blood*, 106, pp 2329-2333.
71. Schwarz, U. I.; Ritchie, M.; Bradford, Y., *et al.* (2008) Genetic Determinants of Response to Warfarin During Initial Anticoagulation. *N Engl J Med*, 358 (10), pp 999-1008.
72. Nutescu, E.; Chuatrisorn, I.; Hellenbart, E. (2011) Drug and Dietary Interactions of Warfarin and Novel Oral Anticoagulants: an Update. *J Thromb Thrombol.*, 31, pp 326-343.
73. Holbrook, A. M.; Pereira, J. A.; Labiris, R., *et al.* (2005) Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med*, 165, pp 1095-1106.
74. Wittkowsky, A. K. (1996) Workshop: Warfarin Drug Interactions: Detection, Prediction, Prevention *J Thromb Thrombol.*, 2 (4), pp 295-299.
75. Nutescu, E.; Shapiro, N.; Ibrahim, S., *et al.* (2006) Warfarin and its Interactions with Food, Herbs and other Dietary Supplements. *Expert Opin Drug Saf*, 5 (3), pp 433-451.



76. Hylek, E.; Heiman, H.; Skates, S. J., *et al.* (1998) Acetaminophen and Other Risk Factors for Excessive Warfarin Anticoagulation. *JAMA*, 279, pp 657-662.
77. Parra, D.; Beckey, N.; R., S. G. (2007) The Effect of Acetaminophen on the International Normalized Ratio in Patients Stabilized on Warfarin Therapy. *Pharmacotherapy*, 27 (5), pp 675-683.
78. Wittkowsky, A. K.; Bussey, H. I.; Walker, M. B., *et al.* (2007) Dietary Supplement Use among Anticoagulation Clinic Patients. *J Thromb Haemost*, 5, pp 875-877.
79. Pautas, E.; Gouin-Thibault, I.; Debray, M., *et al.* (2006) Haemorrhagic Complications of Vitamin K Antagonists in the Elderly. Risk Factors and Management. *Drug & Aging*, 23 (1), pp 13-25.
80. Roca, R. A.; López, N. P. (2006) A Anticoagulação Oral para os Cuidados de Saúde Primários. *Publicação Roche Diagnostics*.
81. Stewart, A. (2010) Warfarin-Induced Skin Necrosis Treated with Protein C Concentrate (Human). *Am J Health-Syst Pharm*, 67, pp 901-904.
82. Hirsh, J.; Dalen, J. E.; Anderson, D. R., *et al.* (1998) Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*, 114 (5), pp 445S-469S.
83. Menéndez-Jándula, B.; Souto, J. C.; Oliver, A., *et al.* (2005) Comparing Self-Management of Oral Anticoagulation Therapy with Clinic Management. *Ann Intern Med*, 142, pp 1-10.
84. Kuruvilla, M.; Gurk-Turner, C. (2001) A Review of Warfarin Dosing and Monitoring. *BUMC Proceedings*, 14, pp 305-306.
85. Jaffer, A.; Bragg, L. (2003) Practical Tips for Warfarin Dosing and Monitoring. *Clev Clin J Med*, 70 (4), pp 361-371.
86. (2010) Self-Monitoring for Patients on Warfarin? *Evid Based Med*, 15 (5), pp 161-164.
87. Witt, D. M.; Delate, T.; Clark, N. P., *et al.* (2009) Outcomes and Predictors of Very Stable INR Control During Chronic Anticoagulation Therapy. *Blood*, 114, pp 952-956.
88. Fairweather, R. B.; Ansell, J.; van den Besselaar, A. M. H. P., *et al.* (1998) College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy. Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. *Arch Pathol Lab Med*, 122, pp 768-781.
89. Wilson, S. J.-A.; Wells, P. S.; Kovacs, M. J., *et al.* (2003) Comparing the Quality of Oral Anticoagulant Management by Anticoagulation Clinics and by Family Physicians: a Randomized Controlled Trial. *Can Med Assoc J*, 169 (4), pp 293-298.
90. Stuart, T. L. (2000) Home Monitoring and Management of Warfarin Therapy: an Anticoagulation Clinic Perspective. *J Thromb Thrombol*, 10, pp 55-57.
91. Thompson, A. N.; Ragucci, K. R.; Fermo, J. D., *et al.* (2009) Evaluation of Patient Perceptions and Outcomes Related to Anticoagulation Point-of-Care Testing in Ambulatory Care Clinics. *Pharmacy Practice*, 7 (4), pp 213-217.
92. Louis, K. M.; Martineau, J.; Rodrigues, I., *et al.* (2010) Primary Care Practices and Determinants of Optimal Anticoagulation Management in a Collaborative Care Model. *Am Heart J*, 159, pp 183-189.
93. Barreira, R.; Ribeiro, J.; Farinha, M., *et al.* (2004) Monitorização da Terapêutica com Anticoagulantes Orais: Consulta de Anticoagulação vs Médico Assistente. *Acta Med Port*, 17, pp 413-416.
94. Lourenço, D. M.; Lopes, L. H. C.; Vignal, C. V., *et al.* (1997) Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes em Uso de Anticoagulantes Orais. *Arq Bras Cardiol*, 68 (5), pp 353-356.

95. Goolsby, M. J. (2002) Managing Oral Anticoagulant Therapy. *J Am Acad Nurse Pract*, 14 (1), pp 16-18.
96. van Walraven, C.; Jennings, A.; Oake, N., *et al.* (2006) Effect of Study Setting on Anticoagulation Control: A Systematic Review and Metaregression. *Chest*, 129, pp 1155-1159.
97. Lalonde, L.; Martineau, J.; Blais, N., *et al.* (2008) Is Long-Term Pharmacist-Managed Anticoagulation Service Efficient? A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Am Heart J*, 156, pp 148-154.
98. Heneghan, C.; Alonso-Coello, P.; Garcia-Alamino, J. M., *et al.* (2006) Self-Monitoring of Oral Anticoagulation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet*, 367, pp 404-411.
99. Hentrich, D. P.; Fritschi, J.; Müller, P. R., *et al.* (2007) INR Comparison Between the CoaguChek S and a Standard Laboratory Method among Patients with Self-Management of Oral Anticoagulation. *Thromb Res*, 119, pp 489-495.
100. Ansell, J. E. (2005) Is Self-Management of Oral Anticoagulation a Feasible and Safe Option? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2 (5), pp 240-241.
101. Cromheecke, M. E.; Levi, M.; Colly, L. P., *et al.* (2000) Oral Anticoagulation Self-Management and Management by a Specialist Anticoagulation Clinic: a Randomised Cross-Over Comparison. *Lancet*, 356, pp 97-102.
102. Sawicki, P. T. (1999) A Structured Teaching and Self-Management Program for Patients Receiving Oral Anticoagulation: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 281 (2), pp 145-150.
103. Piso, B.; Jimenez-Boj, E.; Krinninger, B., *et al.* (2002) The Quality of Oral Anticoagulation Before, During and After a Period of Patient Self-Management. *Thromb Res*, 106, pp 101-104.
104. Fitzmaurice, D. A.; Murray, E. T.; McCahon, D., *et al.* (2005) Self-Management of Oral Anticoagulation: Randomized Trial. *Brit Med J*, 331, pp 1324-1330.
105. Shapiro, N. L. (2008) Patient Barriers and Solutions for INR Self-Testing. *J Thromb Thrombol*, 25, pp 14-15.
106. Witt, D. M.; Sadler, M. A.; Shanahan, R. L., *et al.* (2005) Effect of a Centralized Clinical Pharmacy Anticoagulation Service on the Outcomes of Anticoagulation Therapy. *Chest*, 127, pp 1515-1522.
107. Bond, C. A.; Raehl, C. L. (2004) Pharmacist-Provided Anticoagulation Management in United States Hospitals: Death Rates, Length of Stay, Medicare Charges, Bleeding Complications, and Transfusions. *Pharmacotherapy*, 24 (8), pp 953-963.
108. Dager, W. E.; Branch, J. M.; King, J. H., *et al.* (2000) Optimization of Inpatient Warfarin Therapy: Impact of Daily Consultation by a Pharmacist-Managed Anticoagulation Service. *Ann Pharmacother*, 34, pp 567-572.
109. Poon, I. O.; Lal, L.; Brown, E. N., *et al.* (2007) The Impact of Pharmacist-Managed Oral Anticoagulation Therapy in Older Veterans. *J Clin Pharm Ther*, 32, pp 21-29.
110. Chan, F. W. H.; Wong, R. S. M.; Lau, W.-H., *et al.* (2006) Management of Chinese Patients on Warfarin Therapy in Two Models of Anticoagulation Service – A Prospective Randomized Trial. *Br J Clin Pharmacol*, 62 (5), pp 601-609.
111. Willey, M. L.; Chagan, L.; Sisca, T. S., *et al.* (2003) A Pharmacist-Managed Anticoagulation Clinic: Six-Year Assessment of Patient outcomes. *Am J Health-Syst Pharm*, 60, pp 1033-107.
112. Knowlton, C. H.; Thomas, O. V.; Williamson, A., *et al.* (1999) Establishing Community Pharmacy-Based Anticoagulation Education and Monitoring Programs. *J Am Pharm Assoc*, 39 (3), pp 368-374.

113. Holden, J.; Holden, K. (2000) Comparative Effectiveness of General Practitioner versus Pharmacist Dosing of Patients Requiring Anticoagulation in the Community. *J Clin Pharm Ther* 25, pp 49-54.
114. Jackson, S. L.; Peterson, G. M.; House, M., *et al.* (2004) Point-of-Care Monitoring of Anticoagulant Therapy by Rural Community Pharmacists: Description of Successful Outcomes. *Aust J Rural Health*, 12, pp 197-200.
115. Jackson, S. L.; Peterson, G. M.; Bereznicki, L. R., *et al.* (2005) Improving the Outcomes of Anticoagulation in Rural Australia: an Evaluation of Pharmacist-Assisted Monitoring of Warfarin Therapy. *J Clin Pharm Ther*, 30, pp 345-353.
116. Buhagiar, K.; Azzopardi, L. M.; Serracino-Inglott, A., *et al.* (2009) Community Pharmacists' Intervention in the Monitoring of Oral Anticoagulation Therapy *Pharm World Sci*, 31, pp 247.
117. Stafford, L.; Peterson, G. M.; Bereznicki, L. R. E., *et al.* (2011) A Role for Pharmacists in Community-Based Post-Discharge Warfarin Management: Protocol for the "The Role of Community Pharmacy in Post Hospital Management of Patients Initiated on Warfarin" Study. *BMC Health Serv Res*, 11, pp 16.
118. Benítez, J.; Puerto, A. M.; Díaz, J. A. (1992) Differences in Antidiabetic Drug Utilisation Between Three Different Health Systems in the Same National Region. *Eur J Clin Pharmacol*, 42 (2), pp 151-154.
119. World Health Organization Expert Committee (2003) What is Drug Utilization Research and Why is it Needed? In: *Introduction to Drug Utilization Research*. Geneva, World Health Organization, pp 8-12.
120. Furtado, C.; Pinto, M. Análise da Evolução da Utilização dos Anticoagulantes e Antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. *Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO\\_D\\_E\\_FICHEIROS/Estudo\\_anticoagulantes.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_D_E_FICHEIROS/Estudo_anticoagulantes.pdf) [Consult. Dezembro de 2011].
121. Ramalhinho, I.; Cabrita, J.; Ribeirinho, M., *et al.* Evolução do Consumo de Antibióticos em Portugal Continental (2000 – 2007). *Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTUDOS\\_REALIZADOS\\_PROTOCOLOS/Evolu%E7%E3o\\_Consumo\\_Ab\\_Portugal.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTUDOS_REALIZADOS_PROTOCOLOS/Evolu%E7%E3o_Consumo_Ab_Portugal.pdf) [Consult. Dezembro de 2011].
122. Gama, H. (2008) Drug Utilization Studies. *Arqui Med*, 22 (2/3), pp 69-72.
123. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011) Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2011.
124. Laegemiddel-Statistik. *Drug Consumption in Norway 2006-2010*. [Internet] Disponível em <http://www.legemiddelforbruk.no/english/> [Consult. Novembro de 2011].
125. Laegemiddel-Statistik. *Drug Statistics in Denmark 2006-2010*. [Internet] Disponível em <http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/19CE2B88419A4462AE458E579FC270B7.ashx> [Consult. Novembro de 2011].
126. Barcellona, D.; Vannini, M. L.; Fenu, L., *et al.* (1998) Warfarin or Acenocoumarol: Which is Better in the Management of Oral Anticoagulants? *Thromb Haemost*, 80, pp 899-902.
127. Blann, A. D.; Landray, M. J.; Lip, G. Y. L. (2002) ABC of Antithrombotic Therapy - An Overview of Antithrombotic Therapy. *BJM*, 325, pp 762-765.
128. Direcção-Geral da Saúde. *Elementos Estatísticos. Informação Geral. Saúde/2000*. [Internet] Disponível em <http://www.dgs.pt/> [Consult. Março 2012].
129. Direcção-Geral da Saúde. *Elementos Estatísticos. Informação Geral. Saúde/2007*. [Internet] Disponível em <http://www.dgs.pt/> [Consult. Março de 2012].

130. Hirsh, J.; Fuster, V.; Ansell, J., *et al.* (2003) American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation*, 107, pp 1692-1711.
131. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. *Indicadores da Região*. [Internet] Disponível em <http://www.arslvt.min-saude.pt/DocumentosPublicacoes/Paginas/IndicadoresdaRegiao.aspx> [Consult. Outubro de 2009].
132. Office for National Statistics. *UK Populations Estimates*. [Internet] Disponível em <http://www.statistics.gov.uk/CCI/nugget.asp?ID=6> [Consult. Outubro de 2009].
133. Pi-Sunyer, F. X.; Becker, D. M.; Bouchard, C., *et al.* (1998) American Society for Clinical Nutrition, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*, 68 (4), pp 899-917.
134. Mancia, G.; Backer, G. D.; Dominiczak, A., *et al.* (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 28, pp 1462-1536.
135. Frazier, S. C. (2005) Health Outcomes and Polypharmacy in Elderly Individuals: an Integrated Literature Review. *J Gerontol Nurs*, 31 (9), pp 4-11.
136. *SPSS 17.0 for Windows*, Release 17.0.0; (23 Aug 2008). SPSS Inc.
137. Molloy, G. J.; Stamatakis, E.; Randall, G., *et al.* (2009) Marital Status, Gender and Cardiovascular Mortality: Behavioural, Psychological Distress and Metabolic Explanations. *Soc Sci Med*, 69 (2), pp 223-228.
138. Santana da Silva, L. W.; Oliveira dos Santos, K. M. (2010) Illiteracy and Cognitive Decline: an Impasse for the Appropriate Medication Use in Elderly in the Family Context. *Revista Kairós Gerontologia*, 13 (1), pp 245-257.
139. Kagansky, N.; Knobler, H.; Rimon, E., *et al.* (2004) Safety of Anticoagulation Therapy in Well-informed Older Patients. *Arch Intern Med*, 164, pp 2044-2050.
140. Chobanian, A. V.; Bakris, H. R. (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289, pp 2560-2572.
141. Oates, A.; Jackson, P. R.; Austin, C. A. (1998) A New Regimen for Starting Warfarin Therapy in Out-Patients. *Br J Clin Pharmacol*, 46, pp 157-161.
142. Gurwitz, J. H.; Avorn, J.; Ross-Degnan, D., *et al.* (1992) Aging and the Anticoagulation Response to Warfarin Therapy. *Ann Intern Med*, 116 (11), pp 901-904.
143. Filippi, A.; Sessa, E.; Trifiro, G., *et al.* (2004) Oral Anticoagulant Therapy in Italy: Prescribing Prevalence and Clinical Reasons. *Pharmacol Res*, 50, pp 601-603.
144. Fuster, V.; Ryden, L. E.; Cannom, D. S., *et al.* (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 48 (4), pp 149-246.
145. Smith, L.; Ernst, E.; Ewings, P., *et al.* (2004) Co-ingestion of Herbal Medicines and Warfarin. *Br J Gen Pract*, 54 (503), pp 439-441.
146. Wehinger, C.; Stöllberger, C.; Länger, T., *et al.* (2001) Evaluation of Risk Factors for Stroke/Embolism and of Complications Due to Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation. *Stroke*, 32, pp 2246-2252.
147. Weidman, R. A.; Bernstein, I. H.; McKinney, W. P. (1999) Pharmacist Recognition of Potencial Drug Interactions. *Am J Health-Syst Pharm*, 56, pp 1524-1529.
148. Glassman, P. A.; Simon, B.; Belperio, P., *et al.* (2002) Improving Recognition of Drug Interactions: Benefits and Barriers to Using Automated Drug Alerts. *Medical Care*, 40 (12), pp 1161-1171.

149. Bonow, R. O.; Carabello, B. A.; Chatterjee, K., *et al.* (2006) ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*, 114, pp e84-e231.
150. Drewes, H. W.; Lambooi, M. S.; Baan, C. A., *et al.* (2011) Needs and Barriers to Improve the Collaboration in Oral Anticoagulant Therapy: a Qualitative Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 11 (76).
151. Parrondo, C. D.; Lago, J. M. V.; López, A. M. C., *et al.* (2011) Impact of a Pharmacotherapeutic Programme on Control and Safety of Long-Term Anticoagulation Treatment: A Controlled Follow-Up Study in Spain. *Drug Safety*, 34 (6), pp 489-500.
152. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. *Farmácias do distrito de Lisboa*. [Internet] Disponível em [http://www.infarmed.pt/pt/licenciamento\\_inspeccao/farmacias/pesquisa/farmacia.php?valor=lisboa&var=DISTRITO](http://www.infarmed.pt/pt/licenciamento_inspeccao/farmacias/pesquisa/farmacia.php?valor=lisboa&var=DISTRITO) [Consult. Outubro de 2009].
153. Martins, M. S. R. P. O. (2009) Risco Cardiovascular e a Intervenção Farmacêutica. Tese de Doutoramento, Universidade de Lisboa.
154. Nakash, R. A.; Hutton, J. L.; Jørstad-Stein, E. C., *et al.* (2006) Maximising Response to Postal Questionnaires – A Systematic Review of Randomised Trials in Health Research. *BMC Medical Research Methodology*, 6, pp 5.
155. Westrick, S. C.; Mount, J. K. (2007) Evaluating Telephone Follow-up of a Mail Survey of Community Pharmacies. *Res Social Adm Pharm*, 3, pp 160-182.

## **CAPÍTULO 7**

### **ANEXOS**

---

## **ANEXO 1**

### **Questionário de recolha de dados**

Caracterização do doente sob terapêutica anticoagulante oral

---



## Caracterização dos doentes sob terapêutica anticoagulante oral e do seu perfil farmacoterapêutico

N.º sequencial: \_\_\_\_\_

Hora Início: \_\_\_\_\_

### I – Caracterização do doente

1. Iniciais do doente: \_\_\_\_\_

2. Qual a sua data de nascimento?: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

3. Sexo: ☐ feminino ☐ masculino

4. Qual a seu Estado civil?:

☐ solteiro

☐ casado / unido de facto

☐ separado / divorciado

☐ viuvo

5. Grupo étnico: ☐ Caucasiana ☐ Africana ☐ Outra

6. Qual o último ano de escolaridade que completou?: \_\_\_\_\_

Nível educacional: ☐ < básico ☐ básico ☐ secundário ☐ superior

Sabe ler e escrever: ☐ Sim ☐ Não

7. No último ano, quantas vezes foi ao médico para controlo do INR?:

- ☐ nenhuma
- ☐ uma a três vezes
- ☐ três a cinco vezes
- ☐ > cinco vezes

8. Caracterização do agregado familiar:

- ☐ Vive em casa com mais familiares:  
Quantos: \_\_\_\_\_ Grau de parentesco: \_\_\_\_\_
- ☐ Vive em casa sozinho:  
Tem algum apoio diário (empregada ou outro): \_\_\_\_\_
- ☐ Vive num lar / residência

9. Peso: \_\_ kg A pesagem foi efectuada na Farmácia? ☐ sim ☐ não10. Altura: \_\_, \_\_m A medição foi efectuada na Farmácia? ☐ sim ☐ não

11. Tensão arterial sistólica: \_\_\_\_\_ Tensão arterial diastólica: \_\_\_\_\_

12. Sofre ou já sofreu de alguma das seguintes doença(s) diagnosticado(s) por um Médico?

- ☐ enfarte agudo do miocardio
- ☐ trombose venosa
- ☐ embolismo pulmonar
- ☐ fibrilhação auricular
- ☐ é portador de válvula cardíaca
- ☐ outra \_\_\_\_\_
- ☐ nenhuma

13. Consumo de álcool:

Consome habitualmente algum tipo de bebida alcoólica todos os dias da semana (cerveja, vinho, bebidas destiladas..)?

☐ não Se não, quantas vezes por semana consome este tipo de bebidas? \_\_\_\_\_

☐ sim Se sim, que tipo de bebida: \_\_\_\_\_ Quantas vezes por dia: \_\_\_\_\_



**II – Caracterização do tipo de monitorização de INR**

14. Costuma monitorizar o seu INR? ☐ não ☐ sim

Se sim:

14.a) com que periodicidade monitoriza o seu INR? \_\_\_\_\_ meses

14.b) onde realiza habitualmente a monitorização do INR?

- ☐ no hospital  
☐ no Centro de Saúde  
☐ na Farmácia  
☐ em casa  
☐ outro \_\_\_\_\_

14.c) no último controlo, qual era o valor do seu INR? \_\_\_\_\_

**III . Potenciais interações com alimentos / suplementos alimentares**

15. Habitualmente e em média, quantas vezes por semana consome os seguintes alimentos:

ALIMENTOS	N.º de vezes por semana	ALIMENTOS	N.º de vezes por semana
Feijão seco		Fígado de galinha	
Bróculos		Óleo de soja ou outros produtos à base de soja	
Couve		Ervilhas secas	
Couve-flôr		Algas	
Grão de bico		Sementes de soja	
Gema de ovo		Espinafres	
Fígado de vaca		Nabos	
Fígado de porco		Pão de trigo	

16. Está a tomar algum dos seguintes suplementos dietéticos / produtos fitofarmacêuticos?

Nome	Sim / não	Nome	Sim / não
Aloé vera		Pau d'arco	
Cascara sagrada		Chá verde	
Gingko biloba		Co-enzima Q10	
Camomila		Ginseng	
Alho		Soja	
Unha de Gato		Hiperício / Erva de S. João	



**Caracterização dos doentes sob terapêutica anticoagulante oral e do seu perfil farmacoterapêutico**

**III – Perfil farmacoterapêutico do doente**

Que medicamentos toma de forma regular:

Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia  
 Nome: \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_ Posol: \_\_\_\_ unid / \_\_\_\_ vezes / dia

N.º de medicamentos tomados pelo utente de forma crónica: \_\_\_\_\_

**Relativamente ao Antagonista da Vitamina K (Varfine® ou Sintrom®):**

Nome comercial	
Para que o toma	
Quantas vezes/ dia	
Quando?	<input type="checkbox"/> Jejum <input type="checkbox"/> Pq. Almoço <input type="checkbox"/> Almoço <input type="checkbox"/> Lanche <input type="checkbox"/> Jantar <input type="checkbox"/> Deitar
Há quanto tempo toma	<input type="checkbox"/> <= 6 meses <input type="checkbox"/> > 6 meses e <= 1 ano <input type="checkbox"/> > 1 ano
Toma sempre como o médico indicou, ou por vezes não?	<input type="checkbox"/> sempre <input type="checkbox"/> por vezes não Quando não cumpre, por que razão: _____
Detectou algum efeito indesejável ?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim - qual: _____
Tem alguma dificuldade em tomar o medicamento?	<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim - qual: _____

**IV – Caracterização dos conhecimentos do doente sob a terapêutica anticoagulante**

17. Para que é que está a tomar o medicamento VARFINE® / SINTROM®?

\_\_\_\_\_

18. Qual a situação clínica que levou à prescrição de VARFINE® / SINTROM®?

\_\_\_\_\_

19. Sabe identificar quais são os principais efeitos adversos que podem resultar de estar a tomar o medicamento VARFINE® / SINTROM®?

\_\_\_\_\_

20. Sabe qual o intervalo terapêutico em que deve ter o INR? \_\_\_\_\_

21. Se o valor do INR estiver demasiado alto ou demasiado baixo, sabe o que deve fazer?

\_\_\_\_\_

Hora final: \_\_\_\_\_ Tempo despendido: \_\_\_\_\_ min.

## **ANEXO 2**

### **Folheto informativo**

Caracterização do doente sob terapêutica anticoagulante oral

---

## CONTROLO DO TRATAMENTO

DATA	RESULTADO	PRESCRIÇÃO



SE TIVER DÚVIDAS  
CONTACTE:  
Serviço de Internamento

Médico \_\_\_\_\_

Enfermeiro \_\_\_\_\_

a213650485

## IMPORTANTE

*Informe todos os que lhe prestam cuidados, especialmente o dentista, ginecologista e cirurgião, de que toma anticoagulantes*



Traga sempre consigo  
o seu livro de controlo do  
tratamento anticoagulante



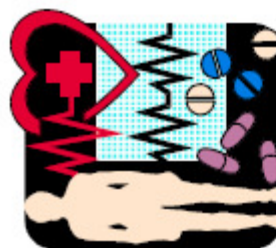
Folheto elaborado por alunas de Enfermagem da  
Escola da Cruz Vermelha Portuguesa, com a  
colaboração da equipa de enfermagem do Serviço  
de Medicina II

Janeiro  
2000

HOSPITAL DE  
EGAS MONIZ  
SERVIÇO DE ENFERMAGEM









## Guia de orientação para os cuidados a ter com a medicação anticoagulante oral



NOME: \_\_\_\_\_

MEDICAMENTO: \_\_\_\_\_

O que são medicamentos anticoagulantes	Quais as principais complicações destes medicamentos?	RECOMENDAÇÕES
<p>São medicamentos que atrasam a coagulação do sangue, tornando-o menos espesso</p>  <p><b>Como tomar estes medicamentos?</b></p> <p>Estes medicamentos são tomados de acordo com a indicação médica, assim:</p> <div>  = 1 comprimido (um comprimido)         </div> <div>  = 3/4 comprimido (três quartos de comprimido)         </div> <div>  = 1/2 comprimido (meio comprimido)         </div> <div>  = 1/4 comprimido (um quarto de comprimido)         </div>	<p>A complicação que surge com mais frequência é a <b>HEMORRAGIA</b> (perda de sangue), cujos sinais podem ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>nariz ou gengivas que sangram, de forma prolongada;</b></li> <li>▲ <b>nódoas negras (equimoses), que surgem sem razão aparente;</b></li> <li>▲ <b>feridas a sangrar muito e que são difíceis de estancar;</b></li> <li>▲ <b>fezes ou urina com sangue ou de cor escura;</b></li> <li>▲ <b>aumento das perdas menstruais (no caso das mulheres)</b></li> </ul> 	<p>⇒ Tome os medicamentos <b>todos os dias e à mesma hora</b>;</p> <p>⇒ <b>Não mude a dose sem consultar o seu médico.</b> Verifique as doses no livro de controlo do tratamento anticoagulante;</p> <p>⇒ Para regular a dose do medicamento <b>faça as análises de sangue que o seu médico recomendar</b>;</p> <p>⇒ <b>Consulte o médico antes de tomar outros medicamentos.</b> Existem medicamentos que alteram a acção dos anticoagulantes, como por exemplo alguns antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos (como a Aspirina);</p> <p>⇒ <b>Não tome bebidas alcoólicas</b> enquanto tomar os anticoagulantes;</p> <p>⇒ Sempre que surjam sinais de hemorragia, <b>pare de imediato</b> o medicamento e consulte o médico;</p> <p>⇒ Evite injeções intramusculares e actividades que possam causar ferimentos. Use escova de dentes macia e se possível máquina de barbear eléctrica. Em caso de corte</p>

## **ANEXO 3**

### **Pedido de colaboração**

Caracterização da intervenção farmacêutica

---

*Assunto: Pedido de colaboração em projecto de investigação*



Exma Sr(a). Dr(a).

No âmbito da tese de Mestrado de Cuidados Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, estou a realizar um estudo subordinado ao tema “O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica”, sob orientação dos professores Doutor José Cabrita e Doutora Maria Sofia de Oliveira Martins.

Dada a proximidade com os doentes e o facto de constituir o profissional de saúde que dispensa os anticoagulantes orais ao longo do tratamento em ambulatório, o farmacêutico comunitário pode ter um papel fundamental na promoção da adesão à terapêutica e no controlo dos níveis de coagulação adequados. Assim, um dos principais objectivos deste estudo é a **caracterização da intervenção do farmacêutico comunitário na terapêutica anticoagulante oral**.

Neste sentido, convido-o(a) a integrar este estudo, solicitando que um(a) farmacêutico(a) da sua equipa responda ao questionário enviado em anexo. Depois de preenchido, o que **não demorará mais de 10 minutos**, o questionário deve ser colocado no envelope com taxa paga que recebeu juntamente com esta carta e devolvido para o endereço já mencionado no próprio envelope.

A sua participação dará origem ao envio de um **certificado** e poderá ser submetida a creditação pela Ordem dos Farmacêuticos. Será ainda imprescindível para conseguirmos desenvolver este estudo, o que irá permitir uma intervenção mais efectiva por parte do farmacêutico comunitário e um melhor controlo deste tipo de doentes.

Para qualquer esclarecimento adicional poderá entrar em contacto através do número 916161539 ou do e-mail [csgadgoliveira@ff.ul.pt](mailto:csgadgoliveira@ff.ul.pt).

Antecipadamente grata pela sua colaboração, apresento os mais respeitosos cumprimentos.

---

(Cláudia Oliveira, responsável pelo projecto de investigação)

## **ANEXO 4**

### **Cabeçalho anexo ao questionário de recolha de dados**

Caracterização da intervenção farmacêutica

---



O presente inquérito foi desenvolvido no âmbito da dissertação da tese de Mestrado em Cuidados Farmacêuticos “O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica”, com o objectivo de caracterizar a intervenção do farmacêutico nesse grupo de doentes.

Este inquérito é de auto-preenchimento, de resposta voluntária e confidencial. Destina-se aos farmacêuticos do distrito de Lisboa, aos quais pedimos a identificação para posterior envio do certificado de participação. Deve ser preenchido com esferográfica de tinta preta ou azul escura e colocando, sempre que seja o caso, um X dentro do quadrado que corresponde à sua opção de resposta.

Depois de preenchido, pedimos-lhe que destaque este cabeçalho, coloque o inquérito no envelope enviado para o efeito e que o envie para a morada indicada.

A sua participação é imprescindível para este estudo. Obrigado pela sua colaboração!

## **ANEXO 5**

### **Questionário de recolha de dados**

Caracterização da intervenção farmacêutica

---



## **Caracterização da intervenção farmacêutica na terapêutica anticoagulante oral**

Nº Sequencial: \_\_\_\_

### **I. Caracterização da Farmácia**

Nome: \_\_\_\_\_ Freguesia: \_\_\_\_\_ Concelho: \_\_\_\_\_

Área de atendimento ao público (aprox.): \_\_\_\_ m<sup>2</sup>

Nº de Farmacêuticos: \_\_\_\_ Nº de Ajudantes Técnicos / Praticantes: \_\_\_\_

### **II. Caracterização do Farmacêutico participante**

1. Nome: \_\_\_\_\_ Nº carteira profissional: \_\_\_\_\_

2. Idade: \_\_\_\_ anos

3. Sexo: F M

4. Nº de anos de experiência profissional em farmácia comunitária: \_\_\_\_ anos

5. Grau académico: Licenciatura/Mestrado integrado

Pós-graduação

Outros mestrados

Doutoramento

6. Recebeu alguma formação específica na área da anticoagulação oral? Sim Não

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

7. Considera ter os conhecimentos adequados para efectuar o aconselhamento e a monitorização do doente anticoagulado? Sim Não

8. Considera que os Cuidados Farmacêuticos/Acompanhamento Farmacoterapêutico no âmbito do doente anticoagulado constituem uma mais valia? Sim Não

Porquê? \_\_\_\_\_

### **III. Caracterização dos equipamentos e serviços prestados na farmácia**

9. Tem conhecimento da comercialização de aparelhos portáteis para monitorização dos doentes anticoagulados em ambulatório (coagulómetros)? Sim Não

Se sim, a farmácia possui um coagulómetro? Sim Não

10. A farmácia possui registos dos doentes anticoagulados? Sim Não

Se sim,

10.1. Que informação contém os registos?

Perfil farmacoterapêutico

Suplementos alimentares tomados

Dieta

Hábitos tabágicos

Consumo de álcool

Exercício físico

Valores dos parâmetros de monitorização

Tipo de monitorização (no hospital, centro de saúde, na farmácia ou em casa)

Periodicidade de monitorização

Médico assistente e contactos

10.2. A farmácia tem doentes anticoagulados em acompanhamento farmacoterapêutico?

Sim, quantos? \_\_\_\_ Não

## IV. Prática Farmacêutica

11. Relativamente a um doente com prescrição de Sintron® ou Varfine®:
  - 11.1. Quais as situações clínicas que podem estar na base da prescrição do anticoagulante oral? *(Dê exemplos)* \_\_\_\_\_
  - 11.2. Caso necessite monitorizar essa terapêutica, que parâmetro utiliza? \_\_\_\_\_
  - 11.3. Qual o intervalo dentro do qual deve estar esse parâmetro? \_\_\_\_\_
  - 11.4. Se o valor desse parâmetro for inferior ou superior ao intervalo terapêutico, que sinais de efeitos secundários espera observar? \_\_\_\_\_
  - 11.5. Que medicamentos podem alterar a resposta do doente ao anticoagulante oral? *(Dê exemplos)* \_\_\_\_\_
  - 11.6. Que suplementos alimentares podem estar na origem do desvio do intervalo terapêutico *(Dê exemplos)* \_\_\_\_\_
12. Interage numa equipa de saúde (Centro de Saúde, USF, Clínicas privadas, etc.) no âmbito do acompanhamento do doente anticoagulado? Sim   Não  
Se sim, qual? \_\_\_\_\_
13. No último semestre, a farmácia contactou algum médico por razões de segurança/efectividade da medicação de um doente anticoagulado? Sim   Não   Não sei/Não me lembro
14. No último semestre, alertou algum doente dos sinais de efeitos adversos da terapêutica anticoagulante oral? Sim   Não   Não sei/Não me lembro
15. No último semestre, alertou algum doente da necessidade de monitorização da terapêutica anticoagulante oral? Sim   Não   Não sei/Não me lembro
16. No último semestre, promoveu a adesão à terapêutica de um doente anticoagulado? Sim   Não   Não sei/Não me lembro
17. Quando solicitada a dispensa de um MNSRM por um doente sob terapêutica anticoagulante oral *(escolha apenas 1 das seguintes opções)*:
 

Não dispensa, reporta ao médico.

Consulta informação sobre interacções medicamentosas de forma a dispensar o medicamento mais adequado.

Qual a principal fonte de informação que utiliza? \_\_\_\_\_

Dispensa o medicamento mais adequado sem necessitar de consultar fontes de informação.

Na sua opinião todos os doentes anticoagulados sabem quais os medicamentos que podem ou não tomar.
18. Quando solicitada a dispensa de um suplemento alimentar por um doente sob terapêutica anticoagulante oral *(escolha apenas 1 das seguintes opções)*:
 

Não dispensa, reporta ao médico.

Consulta informação sobre interacções entre medicamentos e suplementos alimentares de forma a dispensar o suplemento mais adequado.

Qual a principal fonte de informação que utiliza? \_\_\_\_\_

Dispensa o suplemento mais adequado sem necessitar de consultar fontes de informação.

Na sua opinião todos os doentes anticoagulados sabem quais os suplementos alimentares que podem ou não tomar.

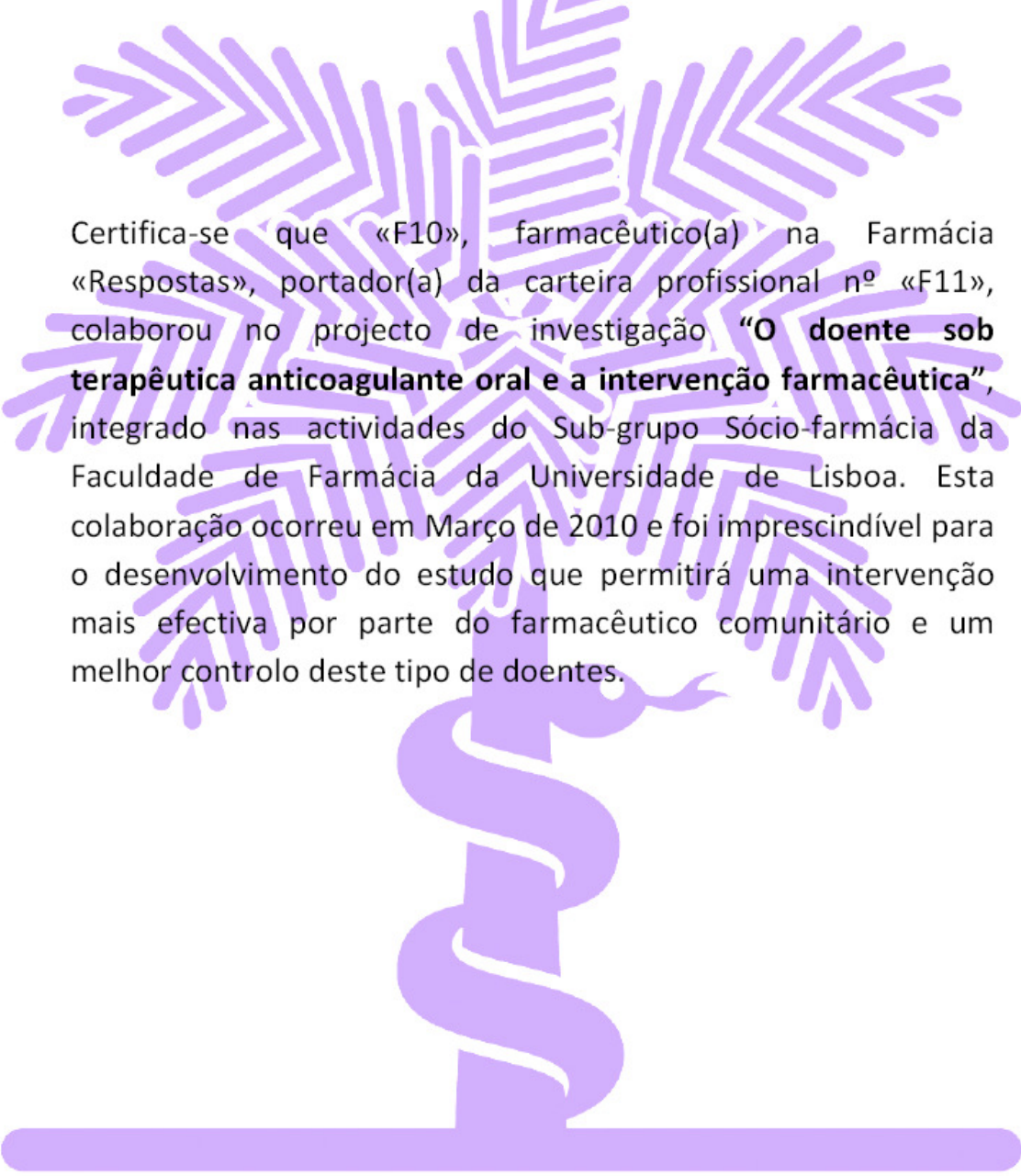
## **ANEXO 6**

### **Certificado de participação**


Caracterização da intervenção farmacêutica

---

# CERTIFICADO



Certifica-se que «F10», farmacêutico(a) na Farmácia «Respostas», portador(a) da carteira profissional nº «F11», colaborou no projecto de investigação **“O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica”**, integrado nas actividades do Sub-grupo Sócio-farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Esta colaboração ocorreu em Março de 2010 e foi imprescindível para o desenvolvimento do estudo que permitirá uma intervenção mais efectiva por parte do farmacêutico comunitário e um melhor controlo deste tipo de doentes.



Cláudia Oliveira  
Farmacêutica  
Responsável pelo projecto de investigação



Sofia Pintado de Oliveira Martins  
Professora Auxiliar  
Núcleo de Sócio-Farmácia  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa